



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 131/17

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES HYPERPARATHYROÏDIES PRIMAIRES (A propos de 27 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/06/2017

PAR

Mme. BENZAKOUR MERYEM

Née le 08 MAI 1991 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hyperparathyroïdie - Adénome parathyroïdien - Hypercalcémie - Parathormone
Parathyroïdectomie

JURY

M. OUSADDEN ABDELMALEK.....
Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT ET RAPPORTEUR

M. BEN MANSOUR NAJIB.....
Professeur agrégé d'ORL

Mme.TOUGHRAI IMANE.....
Professeur agrégé de Chirurgie Générale

JUGES

Mme. EL OUAHABI HANAN.....
Professeur agrégé de Endocrinologie et maladies métaboliques

TABLE

DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LA LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
RAPPELS	8
I. Historique	9
II. Embryologie	13
III. Anatomie	14
IV. Histologie	19
V. Physiologie	21
VI. Physiopathologie	32
VII. Etiologies	33
VIII. Anatomie pathologique	36
MATERIELS ET METHODES.....	41
I. Matériels d'étude	42
II. Méthodes de l'étude.....	43
RESULTATS.....	52
DISCUSSION	65
I. Epidémiologie	66
II. Diagnostic	69
A. Facteurs favorisants	69
B. Circonstances de découverte	71
C. Présentation de l'hyperparathyroïdie primaire	72
D. Biologie	78
E. Imagerie	82
F. Formes cliniques	106
G. Diagnostic différentiel	117

III. Traitement	120
A. Buts	120
B. Moyens	120
C. Indications	162
IV Anatomie pathologique	168
V. Evolution et complication	169
PERSPECTIVES.....	179
CONCLUSION.....	183
RESUME	186
BIBLIOGRAPHIE	193

LA 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	: Méthoxy isobutylisonitrile
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
TET	: Transmission-emission tomography
VDRE	: Vitamin D responsive element

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est définie par une sécrétion excessive de la parathormone (PTH) toujours inappropriée à la valeur de la calcémie [45].

Avec l'introduction des examens de laboratoire automatisés dans les années 1970, la HPTP a été reconnue comme une pathologie endocrinienne fréquente. La HPTP est souvent diagnostiquée de manière fortuite comme maladie asymptomatique en présence d'une hypercalcémie relativement discrète. Dans la plupart des cas, la calcémie (norme 2,20–2,55 mmol/l) n'est que légèrement élevée et la PTH (norme 15–65 pg/ml) est à environ 1,5– 2 fois au dessus de sa norme supérieure. La confirmation d'une hypercalciurie est une preuve formelle de la HPTP et permet d'exclure une hypercalcémie familiale hypocalciurique [1].

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (3/1) et le pic d'incidence est entre 50 et 60 ans. Les patients sont pour la plupart asymptomatiques lorsque le diagnostic est établi. Mais à l'anamnèse plus précise, environ 50% signalent des symptômes aspécifiques tels que fatigue et irritabilité. Chez la plupart des patients souffrant de la HPTP, la densité osseuse corticale diminue, surtout si elle est mesurée au niveau du tiers distal du radius. Les manifestations squelettiques graves (ostéite fibrokystique, tumeurs brunes, fractures pathologiques) sont rares de nos jours. Environ 20% des patients présentant une HPTP sont porteurs d'une néphrolithiase [1].

La HPTP résulte d'une sécrétion accrue de PTH. Un adénome bénin solitaire est découvert chez 80% des patients. Parmi les autres causes de la HPTP, des adénomes multiples sont découverts. Dans 5% des cas, il s'agit de formes héréditaires de la HPTP (NEM 1, NEM 2, syndrome d'hyperparathyroïdie avec tumeur de la mâchoire). Un carcinome parathyroïdien est découvert dans moins de 1% des cas [1].

De nos jours, le traitement chirurgical est recommandé plus fréquemment pour les patients symptomatiques souffrant de la HPTP. La chirurgie

parathyroïdienne en cas HPTP, qu'elle soit symptomatique ou pas, permet généralement une normalisation du calcium et de la PTH, et permet d'augmenter durablement la densité osseuse [1].

Plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées chez les patients souffrant de la HPTP asymptomatique. Si leur hypercalcémie n'est que modérée et qu'aucune intervention chirurgicale n'est prévue, il faudra assurer un suivi régulier de la calcémie. Le traitement médicamenteux de la l'HPTP peut inclure une substitution oestrogénique ou un traitement par SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), bisphosphonates et calcimimétiques [1].

Notre travail se propose de faire le bilan de 27 cas d'hyperparathyroïdie primaire opérés au service de Chirurgie viscérale et au service d'Oto-Rhino-Laryngologie au CHU HASSAN II de Fès sur une période allant de janvier 2011 à décembre 2016.

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

RAPPELS

I. HISTORIQUE:

A la fin du XIXème siècle, quatre petites glandes de la taille de grains de riz, siégeant au contact de la thyroïde, échappaient toujours à l'empire anatomique qui régnait en maître sur l'enseignement des facultés de médecine. En effet, les glandes parathyroïdes régulatrices du métabolisme phosphocalcique, furent la dernière découverte de l'anatomie descriptive. La chirurgie qui se développa ultérieurement au cours du XXème siècle, emportée par les fabuleux progrès fondamentaux et techniques de celui-ci, résume l'évolution de la chirurgie moderne [2].

La première description de l'anatomie des glandes parathyroïdes fut celle de Sir Richard Owen du collège royal des chirurgiens d'Angleterre en 1850, Celui-ci découvrit chez un rhinocéros décédé au zoo de Londres, la présence de "quatre petites formations jaunâtres à l'endroit où les veines émergent du corps thyroïde" [2].

A partir de 1891, les tableaux qui caractérisent l'hyperparathyroïdie furent individualisés à la suite de la fameuse publication de Frederick Daniel Von Recklinghausen : "L'ostéite fibreuse et déformante, l'ostéomalacie et la carcinose ostéoplastique dans leurs rapports réciproques". Dès cette époque, Recklinghausen remarque la présence, au contact de la thyroïde, de lésions qu'il considéra comme ganglionnaires mais qui étaient les premières descriptions d'adénomes parathyroïdiens. Quelques années plus tard, à Vienne, Jakob Erdheim posa concrètement les bases relationnelles entre l'hypertrophie des glandes parathyroïdiennes et les manifestations osseuses[2].

Félix Mandl procéda à l'exérèse du premier adénome parathyroïdien le 30 juillet 1925 [2].

L'année 1925 fut également celle où un biochimiste canadien, James Bertram Collip isola le principe actif des glandes parathyroïdes qui fut appelé parathormone [2].

Dès lors les chirurgiens recherchèrent les adénomes parathyroïdiens. Chifoliau pratiqua la première parathyroïdectomie française en 1929 [2].

Nous devons à Albright, l'isolement, en 1932, de la forme rénale pure et la description des premières manifestations parathyroïdiennes de l'insuffisance rénale [2].

La modernité du sujet justifia la présentation d'un rapport au XIIIème Congrès de Français Chirurgie de 1933 sous la présidence de René Leriche [2].

La phase initiale de la chirurgie parathyroïdienne, dominée par les chirurgiens européens, s'achevait pour faire place à une phase de relatif déclin [2].

Après un optimisme surdimensionné, les échecs apparurent. L'espoir porté par la notion erronée de chirurgie physiologique développée sous l'influence mandarinale de René Leriche et dans laquelle les glandes endocrines auraient joué un rôle de premier plan fut déçu. Ce principe de chirurgie de la pathologie tissulaire permit d'échafauder des théories sans fondement pour opérer des maladies de système touchant le tissu conjonctif. Des parathyroïdectomies furent effectuées pour traiter les rhumatismes inflammatoires, la sclérodermie, les ankyloses, la myosite ossifiante et même les cicatrices chéloïdes. Les chirurgiens qui les pratiquaient trouvaient, dans les résultats variables et parfois favorables qu'ils publiaient, motifs à les poursuivre. Progressivement leur optimisme pâlit, leurs ardeurs s'affaiblirent et les indications se raréfièrent [2].

Au total, l'impossibilité biologique de poser des diagnostics précis avant la découverte de formes évoluées fit écrire à Braine et Rivoire en 1937 : « la véritable chirurgie parathyroïdienne est celle de l'ostéose fibrokystique ». La parathyroïdectomie devint donc une intervention rare [2].

La première description clinique de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) a été faite par Erdheim en 1903, mais Wermer, en 1954, documenta de façon claire les caractéristiques sémiologiques de la maladie et en reconnut le caractère héréditaire [3].

La première description par Sipple de l'association caractéristique du NEM2A (CMT, phéochromocytome, hyperparathyroïdie) date de 1961 [2].

Au début des années 60, la chirurgie parathyroïdienne aborda un nouveau virage.

Les découvertes de Rosalyn Yalow et Solomon Berson (prix Nobel de Médecine 1977) permirent les dosages radio immunologiques quantitatifs de la parathormone jusqu'alors impossibles. Associé au dosage standardisé de la calcémie qui le banalisa, le diagnostic d'hyperparathyroïdie pu alors être posé sans support clinique et à un stade plus précoce. La pratique des parathyroïdectomies devint plus régulière. Les difficultés de cette chirurgie minutieuse favorisèrent l'émergence de chirurgiens spécialisés. Aux Etats-Unis, Nous avons vu Oliver Cope pratiquer cette chirurgie depuis plus de 25 ans lorsqu'il définit en 1960 les règles opératoires précises basées sur les connaissances anatomiques et embryologiques indispensables à sa pratique [2].

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

- Le dosage plus systématique encore de la calcémie, facilité par l'amélioration constante d'un appareillage standardisé, changea de nouveau le visage de la maladie au profit des formes peu ou asymptomatiques [2].
- Le perfectionnement des dosages quantitatifs de la parathormone 1-84 avec l'apparition des méthodes de deuxième puis de troisième générations

- permet d'obtenir des résultats en moins d'une heure avec la possibilité de les utiliser en extemporané [2].
- L'échographie des glandes parathyroïdes permet de localiser les adénomes uniques, dans 80 % des cas. Les premières publications sur l'échographie des glandes parathyroïdes parurent entre 1975 et 1978 sous les plumes d'Arimi et de Sample. En France, ce fut Jean-François Moreau qui, à l'hôpital Necker à Paris, diffusa la méthode [2].
 - La scintigraphie parathyroïdienne, proposée par Ferlin en 1983, est d'utilisation plus récente. Aucun radio-isotope ne se fixant sur les glandes parathyroïdes, les images obtenues le sont par soustraction à partir de deux images l'une globale, l'autre thyroïdienne. Le premier couple isotopique associa le thallium à l'iode 123. La faible sensibilité de la méthode variant de 26 % à 68 % incita les auteurs à proposer le couple technétium 99 m et sestamibi beaucoup plus sensible et plus spécifique. L'examen couplé à l'échographie permettrait, pour les plus optimistes, une spécificité et une sensibilité de plus de 90 % [2].
 - La chirurgie unilatérale est initialisée par Tibblin en 1983 [2].
 - Les interventions sous vidéoscopie ont apparues à la suite des publications de P. Mouret et F.Dubois en 1987 et ont été développés par plusieurs équipes françaises et italiennes [4].
 - En France, l'intérêt porté à la chirurgie des parathyroïdes incita, en 1990, l'association française de chirurgie à demander à J.Barbier et J.F.Henri de publier un nouveau rapport près de soixante ans après celui du 42ème congrès. Il fut intitulé «chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire» [2].
 - Aux USA, le nombre croissant d'interventions incita en 1990, le «National Health Institute» à proposer des directives pour définir les indications opératoires en particulier dans les formes asymptomatiques. Pour s'adapter à l'évolution des connaissances [2].

II. EMBRYOLOGIE [5]: (figure 1)

Les poches entobranchiales sont des invaginations de l'endoderme de revêtement de l'intestin antérieur.

La troisième poche entobranchiale forme un diverticule constitué d'une partie dorsale et qui est à l'origine des glandes parathyroïdes inférieures.

La quatrième poche entobranchiale forme un diverticule présentant une partie dorsale, à l'origine des glandes parathyroïdes supérieures, et une partie ventrale qui donne naissance aux corps ultimo branchiaux.

A la cinquième semaine, l'épithélium des ébauches des glandes se différencie en tissu parathyroïdien. Les futures glandes perdent leur connexion avec la paroi pharyngienne et migrent en direction caudale et médiane. Les glandes parathyroïdes supérieures et inférieures se placent sur la face dorsale de la glande thyroïdienne.

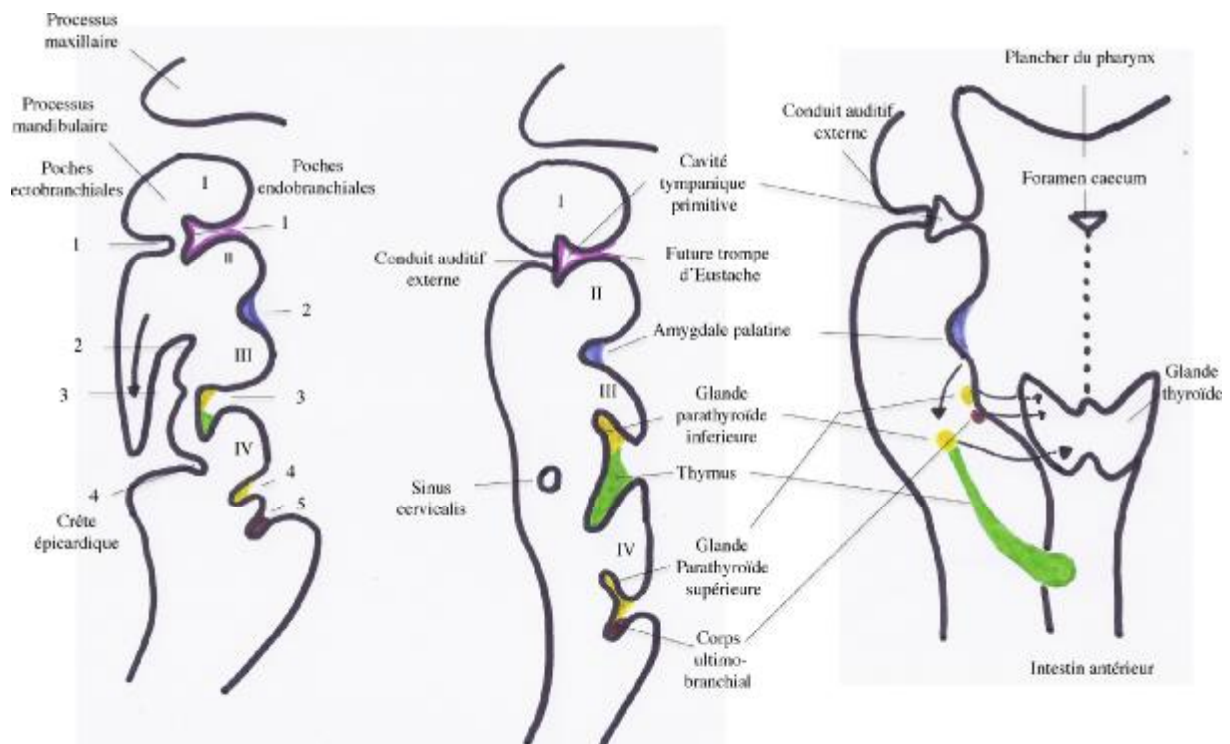


Figure 1[6]: Évolution embryologique des poches branchiales. I à IV : arcs branchiaux. 1 à 5 : poches ecto- ou endobranchiales.

III. ANATOMIE [7] : (figure 2,3)

Les glandes parathyroïdes sont des glandes endocrines paires et symétriques, de petite taille, ovalaires, situées dans la loge viscérale du cou en arrière et en dedans du corps thyroïde.

A - NOMBRE :

Elles sont habituellement au nombre de quatre, deux parathyroïdes supérieures (P4) et deux parathyroïdes inférieures (P3). Ce nombre est cependant variable, les parathyroïdes supérieures peuvent manquer uni- ou bilatéralement. Il existe également très souvent de petits îlots parathyroïdiens accessoires inclus dans la thyroïde ou le thymus. Ces variations dans le nombre des parathyroïdes (2 à 6) paraissent rares cependant.

B – MORPHOLOGIE :

Sur le plan morphologique, il existe toutefois de grandes variations sources potentielles d'exérèse incomplète.

On distingue deux grands groupes :

- ✓ Les parathyroïdes compactes, les plus fréquentes, où chaque glande est formée par une masse unique pouvant être ovoïde, falciforme, piriforme... ;
- ✓ Les parathyroïdes lobulées où la masse glandulaire apparaît fragmentée, bi ou trilobée.

Cependant, les caractéristiques morphologiques qui permettent de les reconnaître sont:

- ✓ Leur consistance plus ferme que celle du tissu adipeux est plus molle et plus friable que celle du tissu thyroïdien.
- ✓ Leur coloration est jaune ocre ou brun chamois, toujours plus foncée que celle du corps thyroïde.

- ✓ Leurs contours sont nets et elles sont délimitées par une capsule propre, qui peut être clivée de celle de la glande thyroïde.
- ✓ Leur surface lisse est parcourue d'un fin réseau vasculaire.

Elles possèdent toujours un pédicule vasculo-nerveux unique où se trouve une artère, une veine, des lymphatiques et des rameaux nerveux.

C - DIMENSIONS ET POIDS :

Ils sont également variables et sans rapports avec le nombre de glandes existant.

- ✓ La taille des glandes parathyroïdes s'accroît lentement à partir de la naissance, atteignant un maximum à l'âge de 20 ans.
- ✓ Le plus souvent chaque glande, de type ovoïde mesure environ 5 à 10 mm de long, 2 à 4 de large et 1 à 2 d'épaisseur.
- ✓ Le poids total de l'ensemble du parenchyme parathyroïdien chez l'adulte est évalué à environ 160 mg, pour un poids unitaire de l'ordre de 30 à 50 mg.

D- SITUATION :

Leur topographie précise est variable.

Les glandes parathyroïdes peuvent se situer de l'angle de la mandibule au péricarde, mais elles sont toujours contenues dans la gaine viscérale cervico-médiastinale.

Schématiquement, les parathyroïdes inférieures sont situées contre la face postérieure et le bord postéro-interne du corps thyroïde, au voisinage et un peu au-dessus du point d'entrée de l'artère thyroïdienne inférieure dans l'espace thyroïdien.

En général, elles sont en avant du nerf récurrent, entre le pôle inférieur du lobe en bas et le niveau du cricoïde en haut.

Le siège des parathyroïdes inférieures est plus variable que celui des parathyroïdes supérieures.

Les parathyroïdes supérieures sont classiquement situées plus près de la ligne médiane que les parathyroïdes inférieures. On les trouve au niveau du muscle laryngé inférieur ou crico-laryngé, Les glandes parathyroïdes supérieures sont situées contre l'apex des lobes thyroïdiens au contact de l'anastomose artérielle longitudinale postérieure, près de la branche externe du nerf laryngé supérieur et sont en principe en arrière du récurrent. Cette position reste quasiment constante durant la vie adulte.

Toutefois, environ 40 % des adénomes des glandes parathyroïdiennes supérieures peuvent migrer en arrière de l'artère thyroïdienne inférieure à côté de l'oesophage. En pratique, même lorsque les parathyroïdes sont situées en arrière du lobe thyroïdien, leur niveau est variable.

En effet, les parathyroïdes peuvent avoir une situation aberrante en rapport avec des défauts ou des excès de migration durant la période embryonnaire. Les parathyroïdes inférieures notamment, peuvent être au contact du pôle supérieur thyroïdien, intra thyroïdiennes (dans ce cas, absence de capsule propre), médiastinales antérieures (loge thymique ou au contact du péricarde).

Enfin, il peut exister des parathyroïdes accessoires qui peuvent suppléer éventuellement les parathyroïdes principales et qui en outre peuvent être le siège d'un adénome parathyroïdien. Ces parathyroïdes accessoires peuvent siéger en n'importe quel point de la gaine viscérale cervico-médiastinale depuis l'os hyoïde jusqu'à la crosse de l'aorte. Les plus fréquentes siègent à l'intérieur du parenchyme thyroïdien, au voisinage des viscères du cou ou à la partie supérieure du médiastin antérieur.

E-RAPPORTS :

Les rapports des parathyroïdes peuvent varier considérablement avec leur situation.

Pour une situation rétro-lobaire, on retiendra qu'elles répondent:

- En avant à la face postéro-médiale de la capsule fibreuse de la glande thyroïde ;
- En dedans, à la trachée et au bord latéral de l'œsophage;
- En arrière et en dehors, au paquet vasculo-nerveux du cou entouré de sa gaine vasculaire. (Figure2, 3)

F - VAISSEAUX ET NERFS :

La vascularisation des parathyroïdes supérieures est assurée par une des branches de l'artère thyroïdienne supérieure qui naît de la partie initiale de la carotide externe. Il s'agit habituellement de la branche postérieure ou de la communicante longitudinale postérieure.

Pour les parathyroïdes inférieures, la vascularisation est assurée par une des branches de l'artère thyroïdienne inférieure. Ces rameaux artériels constituent souvent un excellent guide et un critère d'identification dans la mise en évidence des glandes parathyroïdes. L'artère thyroïdienne inférieure aborde les lobes thyroïdiens à l'union des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur du bord postéro-interne, Elle passe en avant du récurrent du côté gauche et en arrière du côté droit.

Les veines se résument souvent en un tronc unique de chaque côté qui va se jeter dans une des veines thyroïdiennes.

Les lymphatiques rejoignent rapidement les lymphatiques thyroïdiens.

Les nerfs proviennent du sympathique cervical et du récurrent soit directement, soit par l'intermédiaire des plexus péri-artériels.

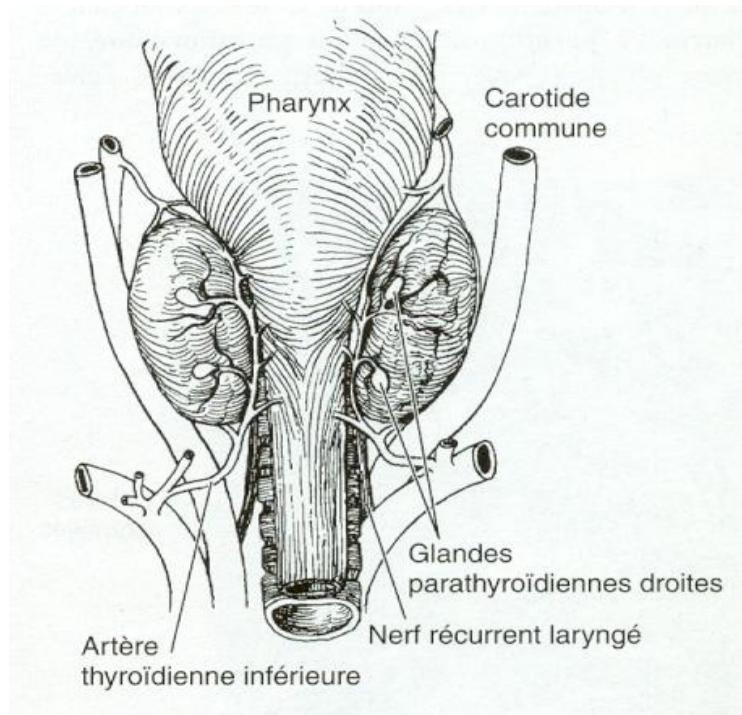


Figure 2 [8] : Vue postérieure de la thyroïde

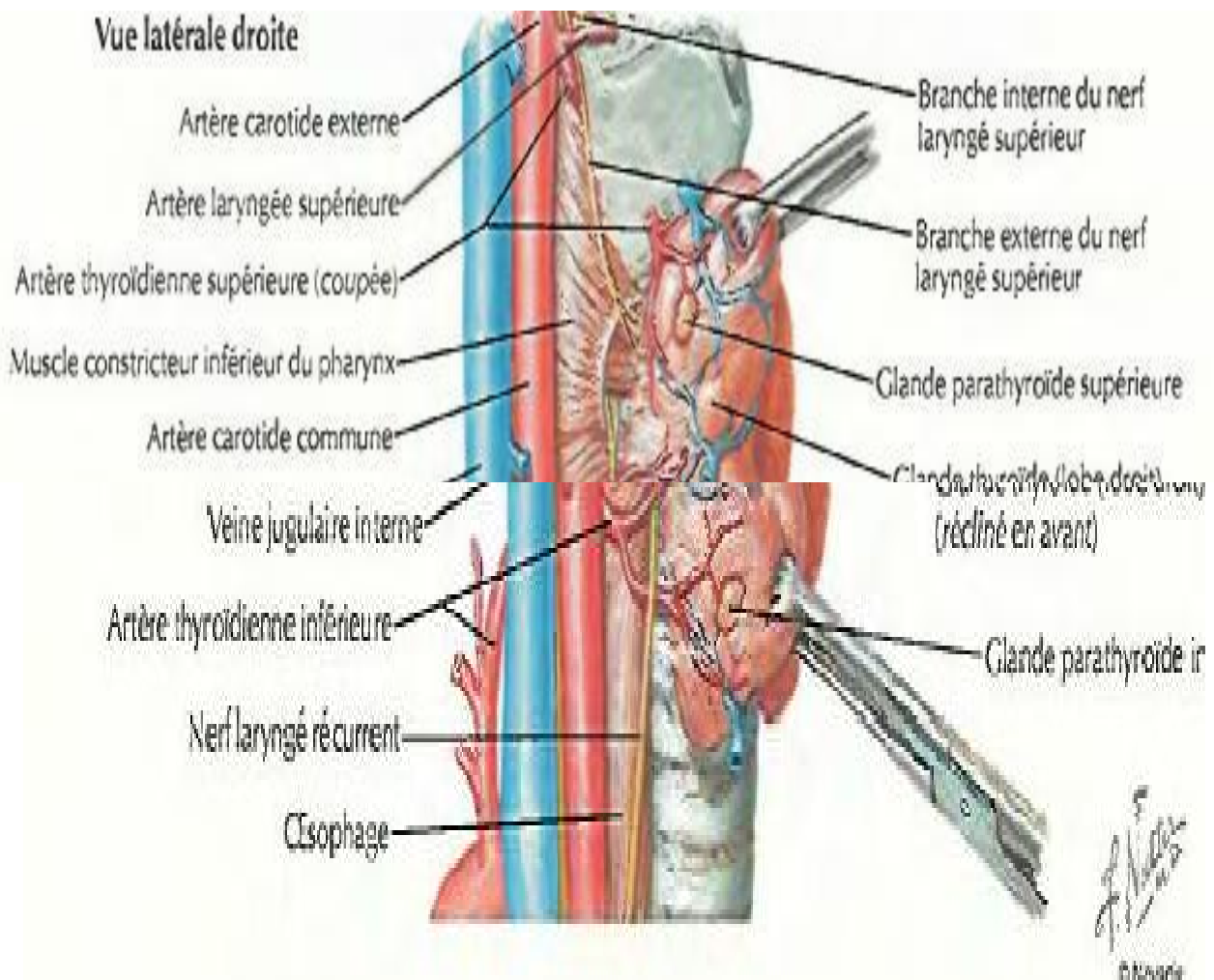


Figure 3 [9] : Vue latérale droite de l'axe viscéral du cou montrant les rapports des glandes parathyroïdes.

IV-HISTOLOGIE :

La parathyroïde est limitée par une capsule conjonctive. Les cellules endocrines sont organisées en cordons [10].

- Chez le jeune individu, son parenchyme est composé d'un type unique de petites cellules disposées en cordons anastomosés, entre lesquels se trouvent des vaisseaux et quelques adipocytes. Les cellules glandulaires, dites cellules principales, ont un cytoplasme clair ou granulaire.
- Outre les cellules principales, un autre type cellulaire se développe dès la puberté : les cellules oxyphiles; elles sont plus volumineuses et leur cytoplasme est éosinophile.
- Chez l'adulte, la glande est fort différente, parce qu'elle a subi une involution adipeuse. Le parenchyme est réduit et le volume du tissu adipeux peut atteindre 60 à 70% de l'organe [10].

La cellule principale est petite, de 4 à 8 μm de diamètre; son noyau est rond. Son cytoplasme est clair, il peut même paraître vacuolaire à cause des larges plages de glycogène qu'il contient parfois. Elle sécrète la parathormone.

Le cycle de sécrétion dans la cellule principale est bien particulier. Lorsque la cellule est au repos, son cytoplasme est clair et contient de larges plages de glycogène, très peu de réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi fortement réduit. Lorsque la cellule est en phase sécrétoire, son cytoplasme est plus foncé, le glycogène ayant disparu, puis le réticulum et l'appareil de Golgi se développant progressivement. Enfin, des vésicules de condensation et des grains immatures, au contenu peu dense, se forment dans le cytoplasme [11].

La cellule oxyphile est plus volumineuse, de 8 à 10 μm de diamètre, son noyau est petit, dense et central. Le cytoplasme est acidophile et granulaire, à cause de ses très nombreuses mitochondries. Le rôle de ces cellules n'est pas connu. Pour

certaines, elles seraient en voie de dégénérescence; cependant, leur très grand nombre dans l'adénome parathyroïdien suggère qu'elles ont un rôle dans la synthèse de la parathormone ou dans la régulation de sa sécrétion [11].

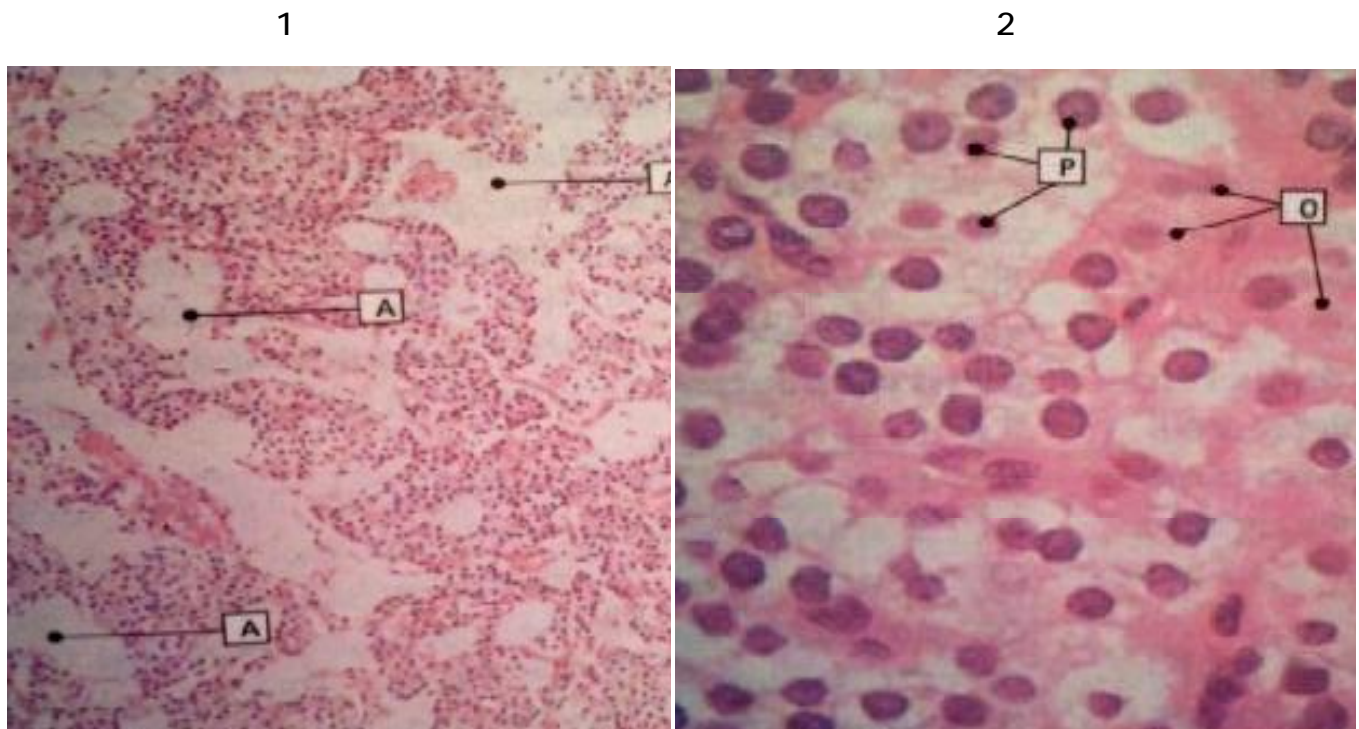


Figure 4 [10] : Coupes de la parathyroïde colorée à l'Hématéine-Eosine.

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

V. PHYSIOLOGIE :

A. Biosynthèse :

1- Biosynthèse de la PTH : (figure 5)

La parathormone est un peptide de 84 acides aminés d'un poids moléculaire de 9500 daltons, codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11, synthétisé par la cellule parathyroïdienne [12].

Chez l'homme, le gène, situé sur le bras court du chromosome 11, code pour un peptide de 115 acides aminés, la préproPTH, rapidement clivé en un peptide de 90 acides aminés, la pro-PTH, et, enfin, en PTH, qui est la molécule stockée et sécrétée. La prépro-PTH a un poids moléculaire de 13 000 ; sa structure est celle de la pro-PTH, augmentée à son extrémité aminotermine d'un peptide hydrophobe de 25 acides aminés, la séquence signal (ou leader), qui définit le produit de synthèse du gène comme étant un peptide destiné à être sécrété. La synthèse se produit vraisemblablement dans les ribosomes accolés à la membrane du réticulum endoplasmique ; la molécule, en cours de synthèse, est guidée, par la séquence signal hydrophobe, à l'intérieur du réticulum endoplasmique où se produit le clivage de cette séquence par destruction de la liaison glycine-lysine. Il est très probable que l'enzyme responsable de ce clivage soit située dans ou à proximité de la face interne du réticulum, indiquant ainsi que le transfert de la prépro-PTH dans le réticulum est une étape obligatoire dans le processus de synthèse de la PTH. Le peptide signal est dégradé au cours des minutes qui suivent le clivage. Il n'existe pas d'argument suggérant que cette étape soit l'objet d'une régulation, modulant la synthèse de PTH [13]. En revanche, l'importance de cette étape est illustrée par le fait que les patients porteurs d'une mutation de cette séquence ont une hypoparathyroïdie [14]. La pro-PTH possède la structure de la PTH avec une

extension de six acides aminés à l'extrémité aminoterminal ; elle est rapidement transférée du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, où se produit le clivage des six acides aminés initiaux, aboutissant à la formation de PTH. Ce transfert vers l'appareil de Golgi nécessite l'intégrité des microtubules, ainsi que la présence d'énergie, puisqu'il est inhibé par la colchicine et les inhibiteurs de la phosphorylation oxydative. Le clivage de la liaison arginine-alanine est sous la dépendance d'une enzyme possédant l'activité de la trypsine ; l'hexapeptide libéré est secondairement dégradé par la carboxypeptidase B. De même que précédemment, cette étape ne semble pas faire l'objet d'une régulation [13].

L'ensemble du processus de synthèse (de la transcription du gène au clivage de la pro-PTH) dure 15 à 20 minutes. La PTH libérée, stockée dans les granules sécrétoires, est la forme hormonale la plus abondante dans les cellules parathyroïdiennes puisque la pro-PTH ne compte que pour 7 % dans l'immunoréactivité cytoplasmique. Il semble que, de plus, la pro-PTH ne soit pas une forme de stockage de l'hormone et il est à peu près certain que, quelles que soient les conditions, la pro-PTH ne soit jamais sécrétée. Deux types de granules sécrétoires ont été identifiés : l'un contient uniquement la PTH intacte, l'autre à la fois la PTH et les cathepsines B et H [15]. La cathepsine B clive la PTH intacte en un fragment carboxyterminal (PTH 37-84) et un mélange de fragments aminoterminaux. Ces fragments étaient censés être dépourvus d'activité biologique. Il apparaît aujourd'hui que cela n'est pas le cas et que le métabolisme intracellulaire de l'hormone parathyroïdienne fait l'objet d'une régulation, en particulier par la concentration extracellulaire de calcium. L'inhibition de la sécrétion de PTH (1-84), qui se produit lors d'une élévation de la calcémie, s'accompagne d'une protéolyse accrue de l'extrémité aminoterminal de la PTH aboutissant à la sécrétion de PTH (7-84) et d'autres fragments tronqués. L'inverse s'observe lors des diminutions de

la calcémie. La PTH stockée n'est pas intégralement sécrétée : en effet, une fraction substantielle de l'hormone intacte fait l'objet d'un métabolisme intracytoplasmique. Une partie de la PTH synthétisée est totalement dégradée sous l'effet d'enzymes probablement lysosomiales ; une autre fraction est clivée, sous l'action de cathepsines, en un fragment carboxyterminal qui est secondairement sécrété ; ce dernier processus apparaît dépendant de la concentration extracellulaire de calcium ionisé et participe ainsi à l'adaptation de la sécrétion de PTH biologiquement active à la calcémie [13].

2-Biosynthèse de la protéine sécrétoire parathyroïdienne :

La protéine sécrétoire parathyroïdienne (PSP) est une glycoprotéine acide, formée de deux dimères identiques de 70 000 Da chacun, cosécrtée avec la PTH par les cellules principales des glandes parathyroïdes. La molécule synthétisée (pré-PSP) possède la structure de la PSP, avec une extension aminoterminal de 18 acides aminés. Son rôle physiologique n'est pas encore déterminé avec certitude, mais elle pourrait servir de protéine transporteuse de la pro-PTH dans le réticulum endoplasmique [13].

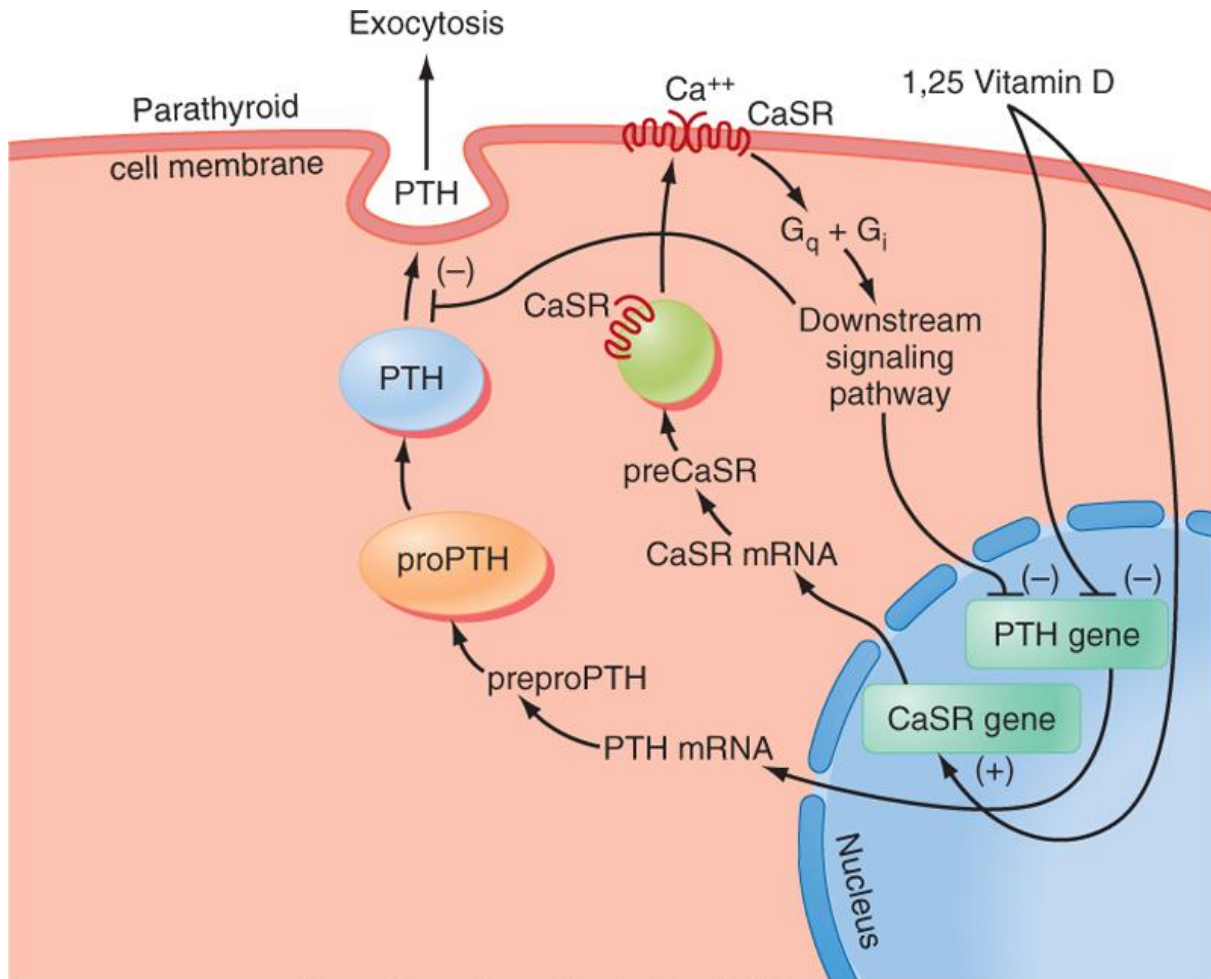
3- Biosynthèse de la « parathyroid hormone related protein » :

Le gène de la parathyroid hormone-related protein (PTHrP) se situe sur le bras court du chromosome 12, sur un site très proche de celui qu'occupe le gène de la PTH sur le chromosome 11. L'acide ribonucléique (ARN) messenger de la PTHrP a été mis en évidence dans le tissu parathyroïdien adulte [16] alors qu'aucune étude n'a pu démontrer de sécrétion de PTHrP par ce même tissu. En revanche, de grandes quantités de PTHrP ont été retrouvées dans des extraits de tissu parathyroïdien fœtal. Il est ainsi vraisemblable que cette hormone joue un rôle physiologique de premier plan dans la régulation du métabolisme phosphocalcique chez le fœtus et que ce rôle disparaisse après la naissance [17].

B. Formes circulantes et métabolisme périphérique de la PTH:

Après l'introduction des premiers dosages radioimmunologiques de la PTH en 1963, il est apparu rapidement qu'il existait un chevauchement important entre les concentrations hormonales mesurées chez les sujets normaux et les sujets atteints d'hyperparathyroïdie. L'explication de ce phénomène a été fournie par Berson, qui a montré que la PTH circulait sous plusieurs formes ; il est maintenant établi que la PTH circule dans le plasma sous forme d'hormone intacte et de fragments provenant de la protéolyse de la molécule entière. Cette protéolyse se produit, à la fois, dans les glandes parathyroïdes (en particulier lors des états d'hypercalcémie) et dans les organes périphériques (catabolisme hépatique avec production de fragments C-terminaux, et catabolisme rénal). Le rein assure par ailleurs l'élimination par filtration glomérulaire de l'hormone intacte et surtout des fragments C-terminaux dont la concentration est élevée lors de l'insuffisance rénale [18].

La molécule de PTH dite «intacte» (PTHi) correspond à la PTH 1-84. On a longtemps considéré que les fragments de PTH n'avaient pas d'activité biologique, ce qui est remis en cause actuellement. Plusieurs fragments ont été décrits dont le plus abondant est le fragment 7-84. La PTH 7-84 antagonise les effets de la PTH 1-84 [19].



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
 Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Figure 5 [20] : Régulation de l'expression et de la sécrétion du gène de la PTH.

C. Effets biologiques de la PTHi :

La PTH doit, pour exercer ses effets biologiques, se lier à un (ou plusieurs) récepteurs spécifiques situés dans la membrane plasmique des cellules cibles. Cette liaison entraîne, par l'intermédiaire d'une protéine G, une modification d'activités enzymatiques permettant à leur tour de moduler la production de seconds messagers qui, enfin, régulent les fonctions cellulaires. La PTH intacte et le fragment aminoterminal se lient à un récepteur appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G [21]. Ce récepteur, appelé PTH1R, forme un homodimère à sept domaines transmembranaires, de nature glycoprotéique, et dont le poids moléculaire est d'environ 85 000 Da [22]. La liaison de la PTH à son récepteur active un certain nombre de voies de signalisation, certaines classiques (adénylate cyclase et phospholipase C), d'autres non classiques (Erk, phospholipase A2, phospholipase D) [23].

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

1. Actions de la PTH sur l'os:

Des études cinétiques et morphologiques chez des patients atteints de pathologie parathyroïdienne et une grande variété d'études sur des animaux d'expérience indiquent qu'un effet majeur de la PTH est d'augmenter la prolifération des cellules ostéoprogénitrices en ostéoclastes et donc d'augmenter le renouvellement osseux. La PTH stimule les cellules osseuses en augmentant la perméabilité de la membrane cellulaire au calcium et par conséquent en augmentant l'influx de calcium et en activant l'adénylcyclase liée à la membrane. La PTH augmente la production par les cellules osseuses du lactate, des acides citrique et carbonique, des enzymes lysosomales, de la collagénase et de l'acide hyaluronique, dont certains ou tous concernent le mécanisme de la résorption osseuse. La PTH agit

également sur l'ostéocyte profond pour provoquer une mobilisation rapide du calcium à partir de la zone d'os perilacunaire métaboliquement actif hypominéralisé. Cet effet est médié par l'activation de l'adénylcyclase et est précédé d'une légère chute du calcium plasmatique probablement due au déplacement du calcium dans les cellules osseuses [24].

2. Actions de la PTH sur le rein:

La PTH agit sur le rein grâce à un récepteur membranaire (PTHr1). Via ce récepteur, la PTH augmente la réabsorption du calcium dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et le tubule contourné distal/tubule connecteur. De manière remarquable, les cellules parathyroïdiennes expriment le récepteur du calcium CaSR qui leur permet de détecter, et de réagir à, la concentration de calcium libre extracellulaire. Une baisse de la calcémie induit une augmentation presque immédiate de la sécrétion de PTH. Une élévation de la calcémie a l'effet opposé [25].

3. Actions de la PTH sur l'intestin :

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

D. Régulation de la PTH:

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

1. La phosphatémie :

La phosphatémie est également un régulateur post-transcriptionnel de la sécrétion de PTH: en situation d'hyperphosphatémie, l'ARNm de la PTH est stabilisé [31].

2. Calcémie :

Le comportement des cellules parathyroïdiennes vis-à-vis de la concentration plasmatique de calcium est très particulier et insolite par rapport aux autres types de cellules endocrines. En effet, d'une part, la plupart des cellules endocrines ne sont pas affectées par les modifications de la concentration de calcium extracellulaire, d'autre part, l'élévation de la concentration de calcium cytosolique ($[Ca^{2+}_i]$) stimule habituellement les sécrétions hormonales. Inversement, il existe, dans les cellules parathyroïdiennes, une relation étroite, positive, entre la concentration de Ca^{2+} extracellulaire et $[Ca^{2+}_i]$. De plus, l'élévation de $[Ca^{2+}_i]$ inhibe la sécrétion de PTH. Cette relation très particulière est sous-tendue par l'expression, par les cellules parathyroïdiennes, d'une molécule très particulière appelée récepteur du calcium ou CaSR (pour Calcium-Sensing Receptor). CaSR a été caractérisé en 1993 et fut le premier récepteur à être décrit dont le ligand naturel est un ion et non pas un peptide, une glycoprotéine ou une molécule organique [26,27]. CaSR appartient à la sous-famille C des récepteurs liés aux protéines G, comme les récepteurs métabotropiques du glutamate, les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les récepteurs des phéromones [28].

3. La vitamine D:

De nombreux arguments suggèrent que le calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol ou 1,25 [OH] 2D) a un effet direct sur la synthèse et la sécrétion de PTH. Les cellules parathyroïdiennes possèdent des récepteurs cytosoliques ayant une forte affinité pour le calcitriol [29], similaires aux récepteurs retrouvés dans les autres organes cibles, l'os et l'intestin, suggérant que les glandes parathyroïdes constituent une cible du calcitriol. Cet effet du calcitriol a été confirmé *in vivo* : utilisé à doses physiologiques, le calcitriol inhibe, indépendamment des variations de la calcémie, la sécrétion de PTH chez le rat, le chien, et l'homme [30] tant en situation d'insuffisance rénale [30, 34] que de fonction rénale normale, ainsi qu'au cours de l'hyperparathyroïdie primitive [30]. Plusieurs analogues du calcitriol, dont le 22-oxacalcitriol, dont l'effet hypercalcémiant est moindre que celui du calcitriol, reproduisent cet effet *in vivo*.

4. Magnésémie :

Les taux sériques de l'hormone parathyroïdienne et du magnésium dépendent l'un de l'autre d'une manière complexe. La sécrétion de la PTH par la parathyroïde est physiologiquement contrôlée par le taux sérique de calcium, mais le magnésium peut exercer des effets similaires. Alors que de faibles niveaux de magnésium stimulent la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, des concentrations sériques très faibles induisent un bloc paradoxal. Ce bloc conduit à une hypocalcémie cliniquement pertinente chez les patients sévèrement hypomagnésémiques. Le mécanisme de cet effet a récemment été attribué à une activation des sous-unités alpha de protéines G hétérotrimères. Cette activation imite l'activation du récepteur de détection du calcium et provoque donc une inhibition de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne. En plus des effets du magnésium sur la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, la PTH à son tour régule l'homéostasie du magnésium en modulant la réabsorption du magnésium rénal [32].

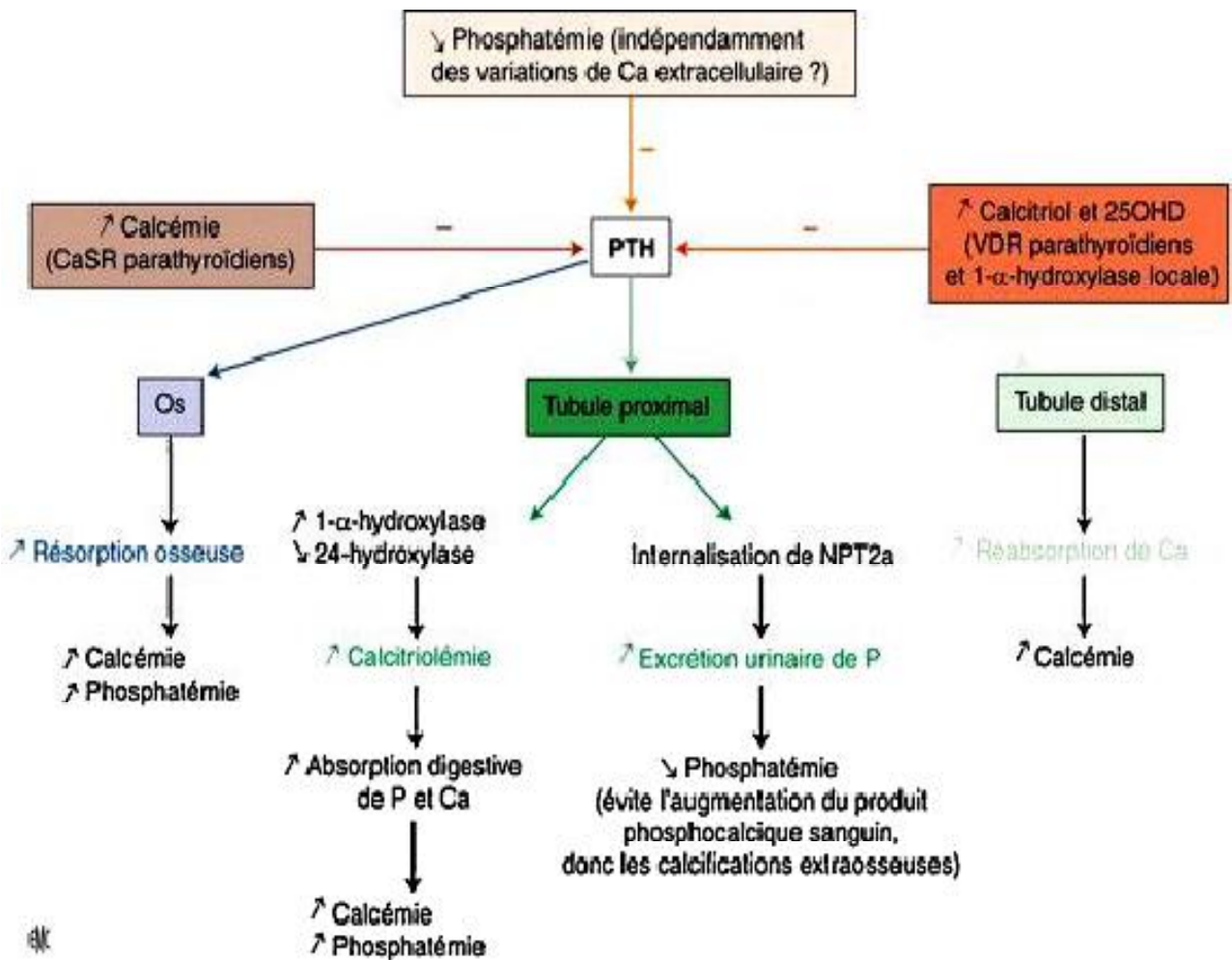


Figure 6 [33] : Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH.

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

VDR: Récepteur de la vitamine D ; P : Phosphate ; Ca : Calcium ; NPT2a : cotransporteursodium/phosphate.

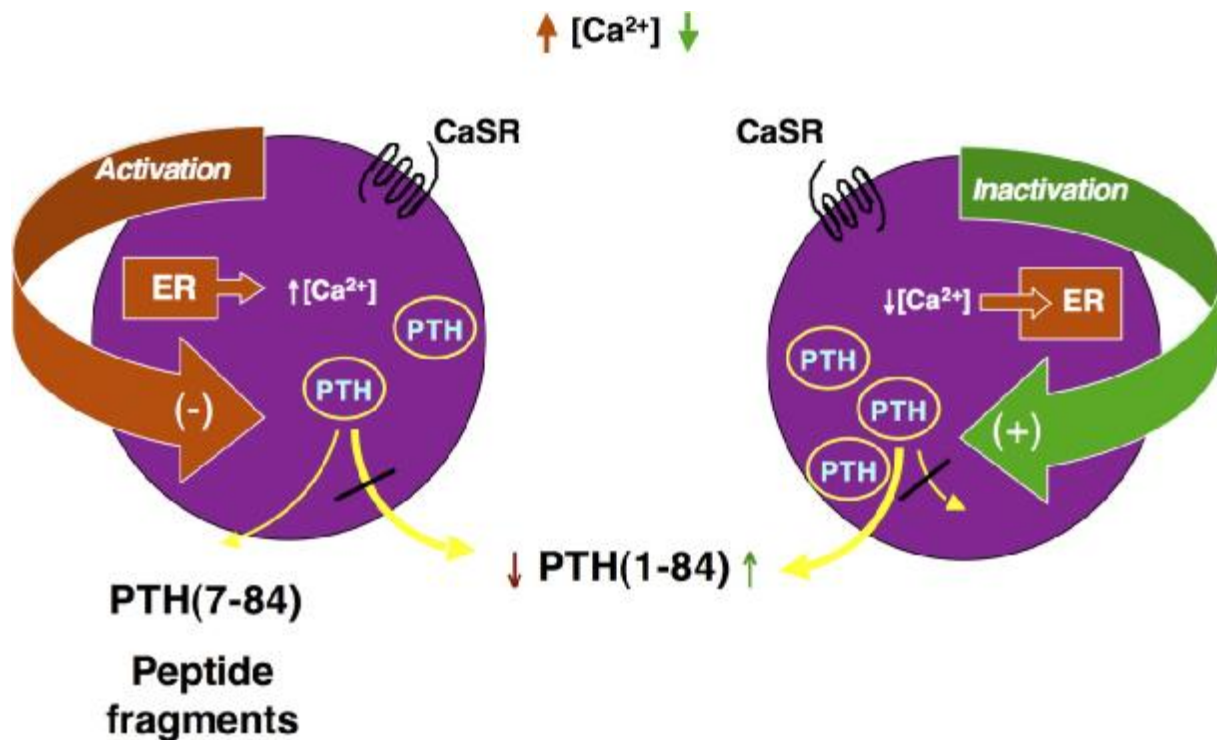


Figure 7 [34] : Régulation par le calcium extracellulaire de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) par les glandes parathyroïdes.

A gauche : En réponse au surcroît du calcium, le récepteur capteur calcique (CaSR) est activé, ce qui favorise la libération de Ca^{2+} du réticulum endoplasmique (ER) et l'élévation du calcium intracellulaire, qui inhibe la sécrétion de PTH (1-84). L'activation de protéases de cathepsine dans ces conditions peut améliorer la dégradation et la libération préférentielle de fragments peptidiques de PTH tels que la PTH (7-84).

A droite : Dans des conditions de calcium extracellulaire abaissé, le CaSR est inactif, favorisant ainsi la sécrétion de PTH (1-84).

VI. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'hormone parathyroïdienne élève la calcémie, en augmentant le remodelage osseux et de façon prédominante l'ostéolyse, en favorisant la réabsorption tubulaire rénale du calcium et en majorant l'absorption intestinale du calcium. Cette dernière action est indirecte, et s'effectue par l'activation de la 1α -hydroxylase rénale et la production de $1,25-(OH)_2$ cholécalférol. L'hormone parathyroïdienne est phosphodiurétique et réduit l'élimination rénale des ions H^+ . C'est pourquoi l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primaire coïncide avec une hypophosphorémie, une tendance à l'acidose hyperchlorémique et l'alcalisation des urines. En dépit de la réabsorption tubulaire accrue de calcium, la calciurie est élevée, du fait de l'augmentation de la fraction filtrée par le glomérule [35].

La sévérité de l'hyperparathyroïdie primaire n'est pas simplement liée à l'augmentation de la masse parenchymateuse fonctionnelle. Elle est aussi fonction de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au rétrocontrôle par la calcémie, et du degré à ce niveau de l'expression du récepteur du calcium.

Au stade initial, l'hypercalcémie résulte d'abord de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, et non de la résorption, comme au cours des autres situations d'hypercalcémie d'origine non parathyroïdienne. Enfin, un facteur important dans l'expression de l'hyperparathyroïdie primaire est constitué par la charge en vitamine D. La carence relative en vitamine D conduit en effet à un défaut d'absorption intestinale du calcium, favorise l'accroissement des taux de PTH, et globalement majore la sévérité de l'atteinte osseuse [36].

VII. ETIOLOGIES :

A.HPTP familiales:

1. Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) :

La première description clinique de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) a été faite par Erdheim en 1903, mais Wermer, en 1954, documenta de façon claire les caractéristiques sémiologiques de la maladie et en reconnut le caractère héréditaire. La NEM1 est caractérisée par l'association, chez un même patient ou chez des sujets apparentés d'une même famille, d'une hyperparathyroïdie primaire par adénome et/ou hyperplasie, d'une tumeur endocrine pancréatique ou duodénale, et d'un adénome hypophysaire. D'autres atteintes, plus ou moins fréquentes, sont possibles : tumeurs endocrines corticosurrénales (de 20 % à 40 % des patients), tumeurs endocrines (TE) bronchiques, thymiques ou gastriques (de 2 % à 5 % des patients). Qu'il s'agisse de forme sporadique ou familiale, le diagnostic de NEM1 typique est retenu lorsqu'un patient présente au moins deux des cinq lésions majeures que sont les atteintes tumorales des parathyroïdes, du pancréas endocrine, de l'antéhypophyse, du tissu endocrine thymique ou bronchique, et des glandes surrénales. Le caractère familial des atteintes pathognomoniques chez au moins deux apparentés au premier degré est également un critère fort de diagnostic. La maladie est le plus souvent héréditaire, avec une transmission de type autosomique dominante. On parle de forme familiale lorsque deux lésions majeures surviennent chez le propositus et qu'une lésion majeure est observée chez un apparenté au premier degré. Sinon, il s'agit de formes a priori sporadiques. Le gène majeur de prédisposition à la NEM1, référencé MEN1, est localisé sur le chromosome 11q13 et appartient à la catégorie des gènes suppresseurs de tumeurs, dont la fonction physiologique dans la cellule normale est la régulation négative de la prolifération cellulaire [37].

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

La NEM de type 2 est une maladie héréditaire qui peut se manifester par des tumeurs pouvant atteindre 3 glandes endocrines : la thyroïde, la partie centrale des glandes surrénales (médullosurrénale) et les glandes parathyroïdes. Elle est provoquée par une anomalie du gène RET. Les tumeurs des parathyroïdes (responsables d'une hyperparathyroïdie primitive) sont bénignes. Les tumeurs de la médullosurrénale (phéochromocytome) sont souvent bénignes. Par contre, les tumeurs thyroïdiennes sont malignes : c'est le cancer médullaire de la thyroïde CMT. Celui-ci peut être intercepté à un stade précoce voire pré-cancéreux ce qui justifie la réalisation d'enquête génétique et familiale et la mise en place de stratégies de prévention chez les sujets à risque. Alors que l'atteinte d'une seule de ces 3 glandes est banale dans la population générale, la NEM2 est une maladie rare qui touche environ 1 personne sur 30 000 (chiffre d'après Réseau RENATEN 2012). Le cancer médullaire de la thyroïde survient chez la quasi-totalité des patients porteurs d'une NEM2. L'âge de survenue de ce cancer varie en fonction du type d'anomalie génétique (ou mutation) du gène RET. Par contre, les atteintes surrénales ou parathyroïdiennes ne se développent pas chez tous les patients présentant une NEM 2. Leur fréquence dépend du type d'anomalie du gène RET [38].

3. HPTP familiale isolée :

Si l'hyperparathyroïdie primaire est familiale, mais survient en l'absence de caractéristiques suggestives de NEM 1 ou 2, on est amené à évoquer une situation d'HPTP familiale isolée (FIHP : Familial Isolated Hyperparathyroidism). La moitié d'entre elles sont liées à des anomalies des gènes HRPT1 et HRPT2 portés par le chromosome 1 en position q23-32. Dans ces situations, est soulignée la prévalence plus grande d'adénomes kystiques et de carcinomes parathyroïdiens (2 à 5 % des cas), la coïncidence possible de tumeurs associées, notamment mandibulaires ('jaw tumor') ou rénales. Le gène d'HRPT2 cloné en 2002 est responsable de la production de la parafibromine [35].

B. HPT secondaire au lithium ou à la radiothérapie :

Certaines particularités métaboliques confèrent une spécificité à l'hyperparathyroïdie au lithium : hypercalcémie sans hypercalciurie et sans lithiase calcique urinaire, normalité de l'excrétion de l'AMP cyclique urinaire. Le mécanisme résulte probablement de l'action directe du lithium sur les cellules parathyroïdiennes. En effet, le lithium en se liant au récepteur du calcium, pourrait diminuer l'effet freinateur du calcium sur les cellules parathyroïdiennes et donc augmenter le calostat. Le même mécanisme au niveau rénal pourrait expliquer l'augmentation de l'absorption tubulaire du calcium et l'absence d'élévation de l'AMPcyclique [39].

L'origine génétique de l'HPT est suggérée par l'augmentation de la fréquence des adénomes parathyroïdiens après radiothérapie cervicale.

Une irradiation supérieure à 300 rad pendant l'enfance a été impliquée.

Un temps de latence de 30 à 40 ans et une prévalence de 0,4 à 1,1/1 000 sont habituellement retrouvés dans cette situation [40].

VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE [41] :

A. Adénomes : (figure 8,9)

Il s'agit d'une tumeur bénigne développée aux dépens d'une et parfois de plusieurs parathyroïdes. Elle n'atteint en général, pas la totalité du parenchyme d'une glande et laisse persister une couronne de tissu glandulaire normal dans 50% des cas.

1. Macroscopie :

De forme variable, ellipsoïde, sphérique, ovale, unique ou parfois multiple, l'adénome se présente comme une masse arrondie ou ovoïde, encapsulée, de couleur brun-orange. Sa consistance est molle, homogène. Son poids varie de 100 mg à 100 g (moyenne de 10 g si atteinte osseuse, de 1,3 g sans atteinte osseuse). A la coupe, il est souvent homogène, mais peut être remanié par des kystes à contenu clair ou hémorragique par des calcifications.

2. Histologie :

L'adénome est limité par une fine capsule fibreuse à l'extérieur de laquelle on repère le plus souvent, une mince couronne de tissu parathyroïdien normal, les cellules principales y sont plus petites et +/- comprimées avec des cellules adipeuses stromales et des gouttelettes adipeuses dispersées intracellulaires en nombre diminué. Les autres glandes sont atrophiques ou normales.

Il possède une structure compacte constituée de cordons et de travées denses séparés par un stroma conjonctif peu abondant contenant de nombreux capillaires sinusoides. Parfois le stroma prend une abondance inhabituelle sous forme de plages de fibrose ou de foyers myxoïde, et on observe une disparition du tissu adipeux au sein du stroma.

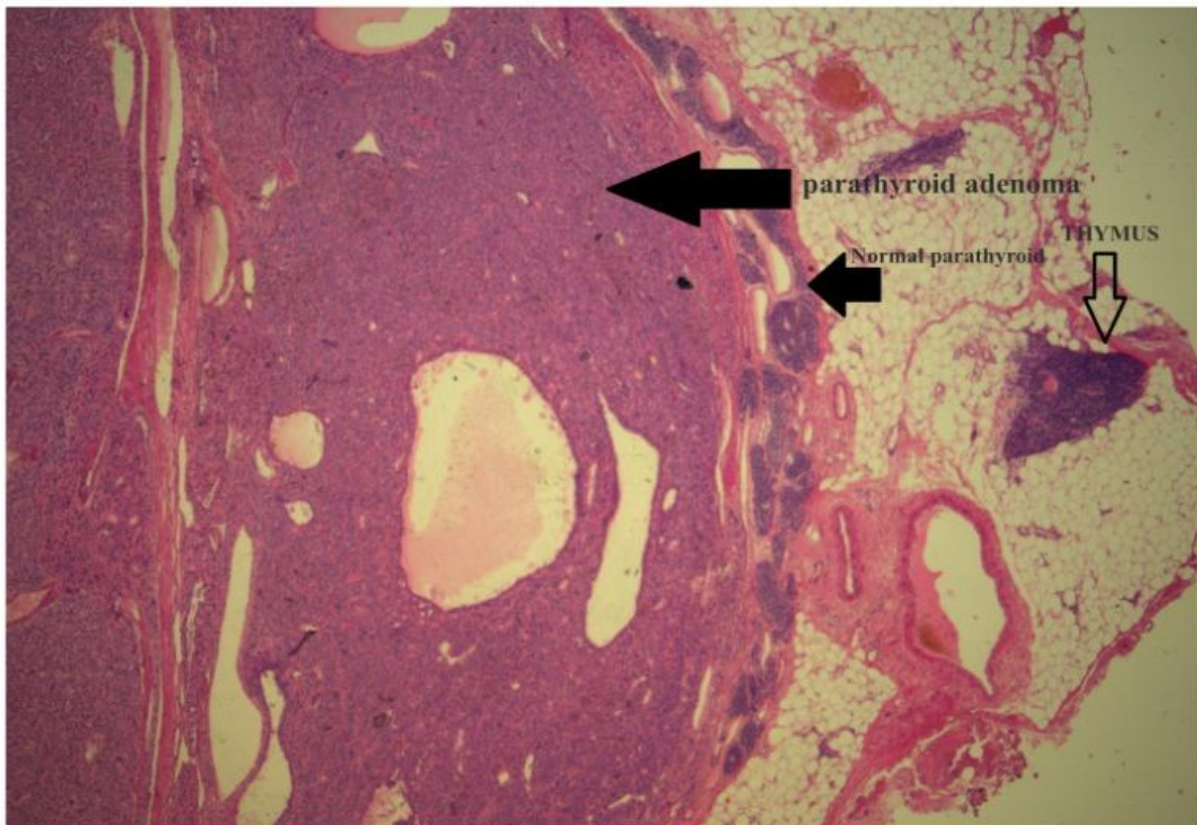


Figure 8 [42] : Coupe colorée à l'hématoxyline-éosine d'un adénome ectopique à fort grossissement.

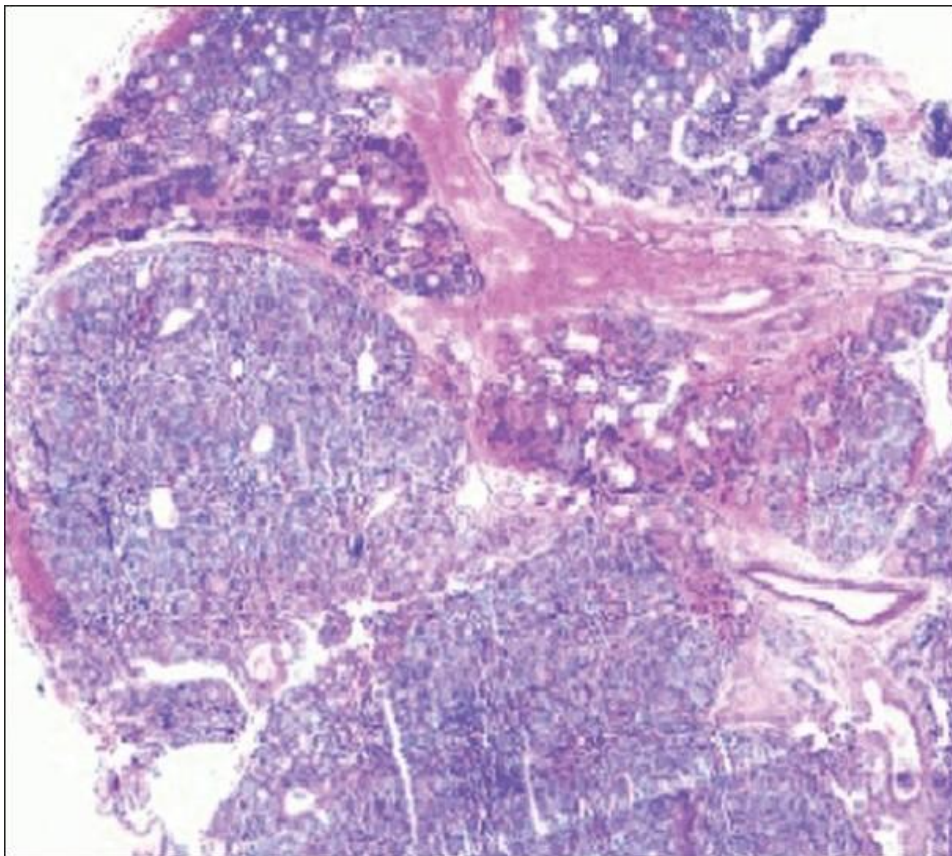


Figure 9 [43] : histologie d'un adénome parathyroïdien.

B. Hyperplasies (fig 10):

Il s'agit d'une augmentation du nombre des cellules sécrétantes atteignant en théorie les quatre parathyroïdes simultanément et chacune d'entre-elles en totalité. En conséquence, l'hyperplasie est limitée par l'enveloppe de la glande et ne laisse pas persister de parenchyme parathyroïdien normal.

1. Macroscopie :

Dans la forme classique, les quatre glandes sont augmentées de volume de façon diffuse ; dans les formes « pseudo-adénomateuses », une seule des parathyroïdes est macroscopiquement augmentée de volume, les autres glandes ne révélant leur hyperplasie qu'à l'examen microscopique.

2. Microscopie :

L'hyperplasie est limitée par la capsule de la glande. Les cellules sont agencées en cordons anastomosés, amas, nappes, ou parfois en follicules, remplaçant le stroma adipeux ; parfois, ce sont des îlots ou des nodules. Entre les cordons, le stroma conjonctif est grêle avec de nombreux capillaires sinusoïdes. Dans les stades précoces de l'hyperplasie, on peut observer quelques petits îlots d'hyperplasie au sein d'un parenchyme normal, avec un abondant stroma adipeux.

Au stade plus évolué, on peut avoir une ou deux zones étendues de tissu hyperplasique avec beaucoup de cellules adipeuses dans le stroma de la glande restante.

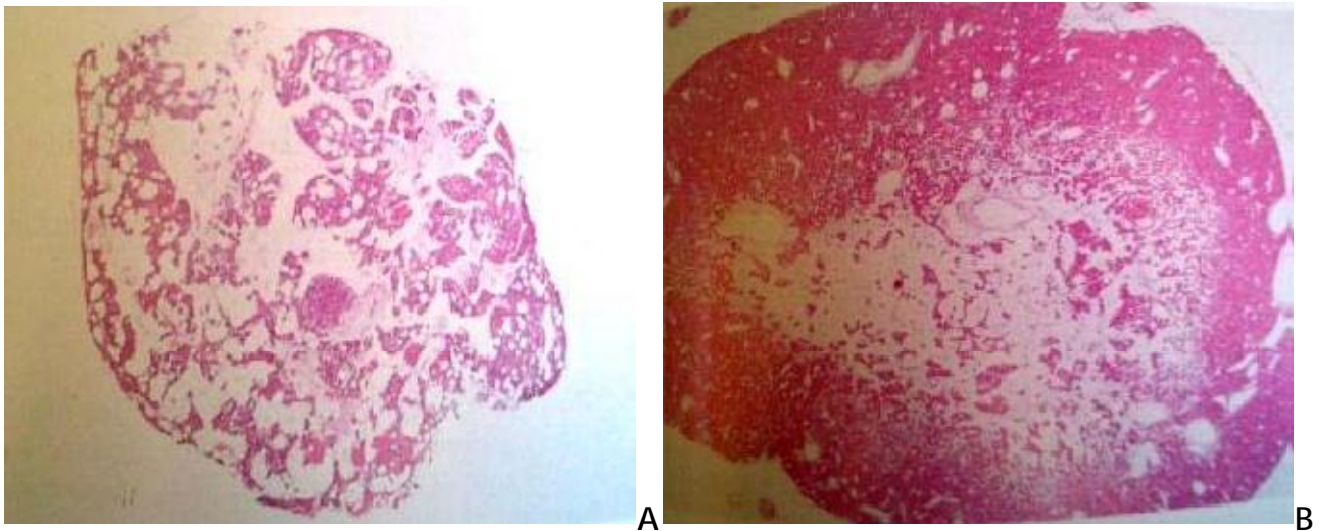


Figure 10 [181] : Aspect microscopique d'une glande parathyroïde.

A : glande parathyroïde normale.

B : glande parathyroïde hyperplasique,

C. Carcinomes (fig 11) :

Ils sont rares et ce sont tous des adénocarcinomes. Ils seraient pour 1 à 4 % (moyenne 3%) à l'origine des hyperparathyroïdies primaires. Il faut savoir qu'un certain nombre ne s'accompagne d'aucun retentissement endocrinien.

1. Macroscopie:

De siège le plus souvent normal, rétro-thyroïdien, la tumeur est ovoïde, dure et présente dans certains cas, des adhérences inflammatoires ou tumorales, avec l'œsophage, la trachée ou la thyroïde. Son poids varie de 0,8 à 42 g (moyenne 7 g) et sa taille de 1 à 6 cm (moyenne 3 cm). A la coupe, elle est lobulée, de couleur grisâtre ou brune. Parfois, le cancer simule macroscopiquement un adénome, bien limité, encapsulé et mobile.

2. Histologie:

Les cellules tumorales formant le carcinome sont agencées en travées, pseudorosettes ou en plages, avec parfois ébauches glandulaires, les palissades

nucléaires peuvent être marquées dans certains cas (peut se voir aussi dans les adénomes et les hyperplasies). Les cellules tumorales sont plus grandes que les cellules normales avec des noyaux le plus souvent ronds, ovoïdes et peu de variations contrairement aux adénomes. Certains cas cependant, montrent des atypies très marquées avec une chromatine irrégulière, mottée et des nucléoles proéminents. Le cytoplasme est relativement clair ou éosinophile et granulaire. Il existe ainsi une variante oxyphile. Les critères les plus sûrs de malignité, sont de façon classique, l'extension aux tissus voisins, les invasions vasculaires et ou périnerveuses et les mitoses atypiques.

Dans 90 % des cas, on a d'épaisses bandes fibreuses paucicellulaires non inflammatoires (dans l'adénome, on a une fibrose inflammatoire), qui pénètrent la tumeur pour la découper en lobules (mais critère peu performant. Des foyers de nécrose et des calcifications peuvent se voir dans la tumeur.

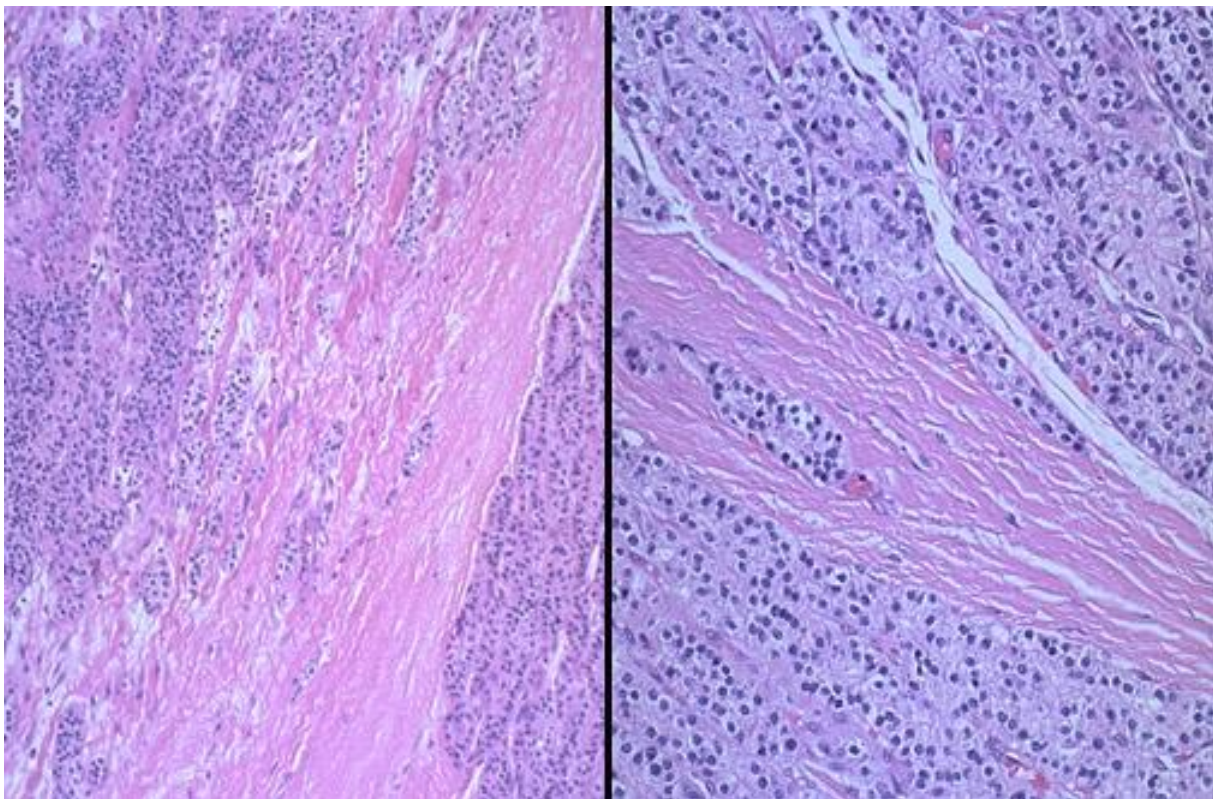


Figure 11 [44] : Aspect microscopique d'un carcinome parathyroïdien vu à moyen grossissement à gauche et à fort grossissement à droite.

MATERIELS

ET METHODES

I. Matériels de l'étude :

1. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période allant de Janvier 2011 à décembre 2016.

2. Population de l'étude :

L'étude a concerné les patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire dans les services de chirurgie générale et d'oto-rhino-laryngologie du centre hospitalier Hassan II de Fès.

3. Taille de l'échantillon :

Nous avons recensé 27 cas d'hyperparathyroïdie primaire.

4. Critères d'inclusion :

Les patients âgés de plus de 18 ans.

Les patients qui présentent une hyperparathyroïdie primaire qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique.

5. Critères d'exclusion :

Les patients âgés de moins de 18 ans.

Les patients qui présentent une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire.

II. Méthodes de l'étude :

Nous avons étudié chaque dossier médical afin de recueillir les données suivantes :

A. Données sociodémographiques :

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

B. Antécédents :

Précisant les facteurs prédisposant à l'hyperparathyroïdie primaire.

C. Diagnostic :

1. Les manifestations de l'HPTP

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

2. Biologie

3. Densité minérale osseuse

4. Imagerie

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

- ü Scintigraphie parathyroïdienne ;
- ü Autres : scanner cervicothoracique, IRM cervicothoracique.
- Méthodes invasives :
 - ü Cathétérisme veineux étagé avec dosage immédiat de PTH.
 - ü Artériographie.

D. Traitement :

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

E. Suites opératoires :

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

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

Fiche d'exploitation

I. Identité :

- Nom : IP :
- Prénom :
- Sexe : M F
- Age :
- Profession :
- Niveau socio-économique : Bas Moyen Haut
- Couverture médicale: OUI (RAMED/CNOPS/CNSS/Mutuelle/Assurance) NON
- Origine : Rurale Urbaine, ville :

II. Séjour :

- Séjour pré-opératoire :
- Séjour post-opératoire :
- Date d'opération :

III. Antécédents :

A. Personnels :

1. Médicaux :

- Hypertension artérielle : OUI NON
- Diabète : OUI NON
- Néphropathie : OUI NON
- Insuffisance rénale : OUI NON Si oui ; durée :
- Hyperthyroïdie : OUI NON
- Hyperparathyroïdie : OUI NON
- Cardiopathie : OUI NON
- Tuberculose : OUI NON
- Prise médicamenteuse : OUI NON
- 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 - Pathologies NEM1 associées : OUI NON - Pathologies NEM2 associées : 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 - 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
- Eoussement intellectuel : OUI NON
- Syndrome dépressif : OUI NON

B. Biologie :**1. Bilan phosphocalcique :**

- Calcémie (mg/l) : Réalisée OUI NON

Résultat :

-Protidémie :

-Albuminémie :

- Phosphorémie (mg/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 (ng/ml): 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 Thyroïde Hypertrophie parathyroïdienne diffuse

Nodule parathyroïdien Non réalisée

1.3 Scintigraphie cervicale :

Normale Foyer d'hyperfixation parathyroïdienne

Non réalisée

1.4 Scanner cervico-thoracique :

Réalisé : OUI NON

Si oui, résultat :

1.5 IRM cervico-thoracique:

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. Biphosphonates : OUI NON
4. Calcitonine : OUI NON

- Traitement à visée étiologique :

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

- Traitement à visée osseuse :

1. OEstrogènes: 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 nodule

Parathyroïdectomie subtotala ou totale avec auto transplantation

- Techniques complémentaires :

ü Dosage per-opératoire de PTH :

Si oui résultat :

- Gestes complémentaires :

ü La cryopréservation des parathyroïdes : OUI NON

ü Thymectomie : OUI NON

ü L'exérèse thyroïdienne associée : OUI NON

- Examen extemporané : Réalisé OUI NON

Si oui, résultat :

- Examen anatomopathologique des pièces opératoires :

Hyperplasie adénome carcinome

C. Traitement par alcoolisation :

OUI NON

IV. Suites postopératoires :

A. Immédiate :

1. Clinique :

- Hématome de la loge thyroïde : OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Paralysie récurrentielle : OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Nausées et/ou vomissements: OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Signes d'hypocalcémie aiguë :

ü Excitabilité neuromusculaire : OUI NON

ü Paresthésies : OUI NON

ü Signe de Chvostek positif : OUI NON

ü Crampes : OUI NON

ü Crise de téτανie : OUI NON

ü Troubles de conscience : OUI NON

ü Crises convulsives : OUI NON

ü Bronchospasmes : OUI NON

ü Laryngospasmes : OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Autre complications :

2. Biologie :

Dosage de la PTH post opératoire :

Calcémie :

- J1 :

- J2 :

B. A un mois :

- Calcémie :

- PTHi :

C. A six mois :

- Signes cliniques :

Amélioration : OUI NON

- Signes biologiques :

Calcémie :

PTHi :

Normalisation : OUI NON

- Signes radiologiques :

Amélioration : OUI NON

- Densité minérale osseuse :

Amélioration : OUI NON

- Réintervention : OUI NON

Indication:

Délai entre la première intervention :

- Décès : OUI NON

Cause :

D. Au-delà de six mois:

• Hyperparathyroïdie persistante : OUI NON

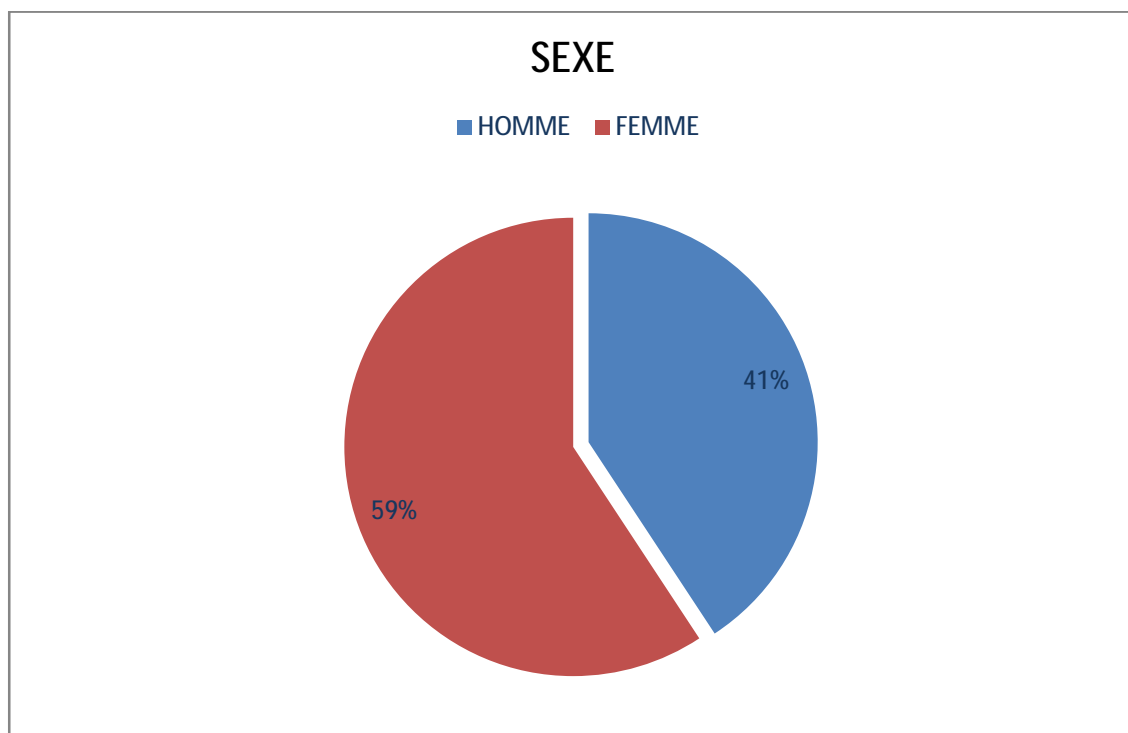
• Hyperparathyroïdie récidivante : OUI NON

RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. Sexe :

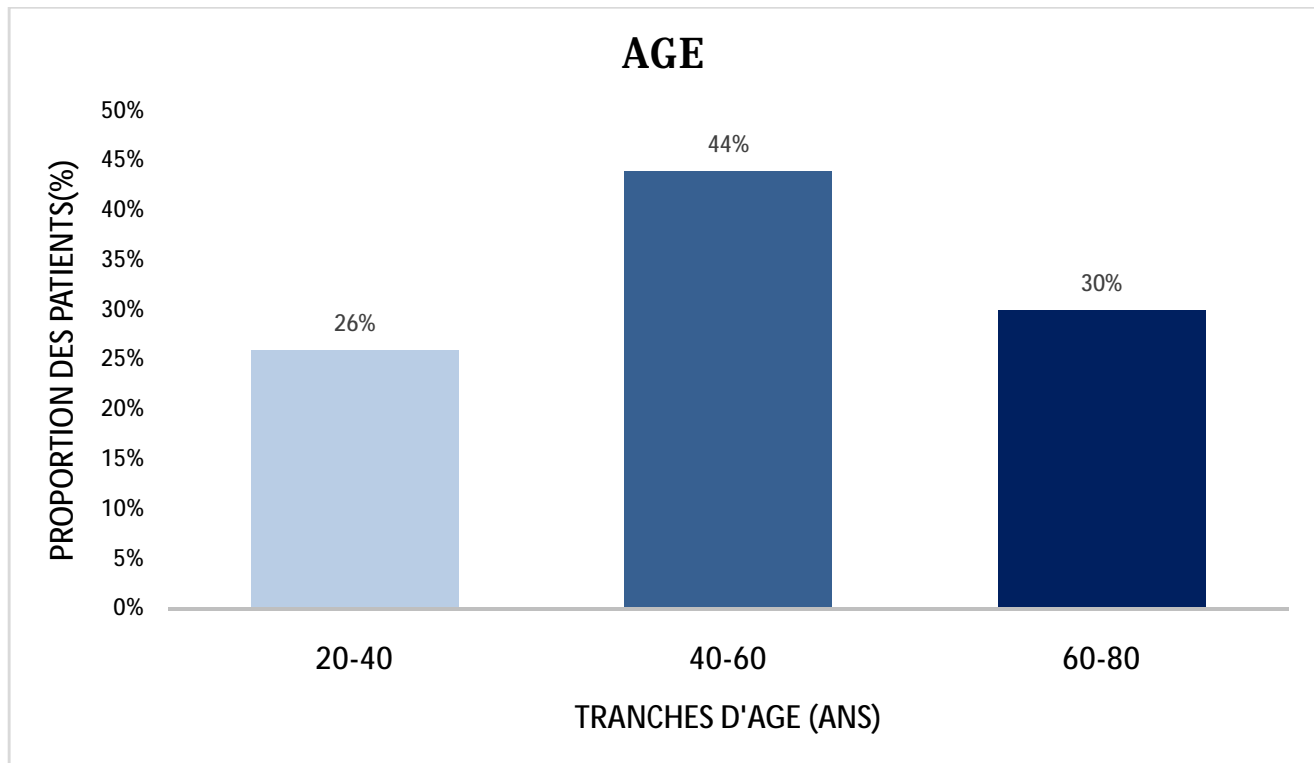
Nos patients ont été répartis en 16 femmes et 11 hommes, on note alors une prédominance féminine avec un pourcentage de 59% de femmes contre 41% d'hommes.



GRAPHIQUE 1 : LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

2. Age :

La répartition de l'hyperparathyroïdie primitive selon l'âge dans notre série montre des extrêmes à 25 et 78 ans, avec une moyenne d'âge de 53 ans.



GRAPHIQUE 2 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TRANCHE D'AGE

Les autres données épidémiologiques notamment la profession, le niveau socio-économique, la couverture sociale et l'origine n'ont pas été étudiées, car elles n'ont pas été précisées sur le dossier médical des patients.

B. Le séjour :

La durée moyenne de séjour en pré-opératoire, dans notre série, est de 4,1 jour.

La durée moyenne de séjour en post-opératoire, dans notre série, est de 3,1 jour.

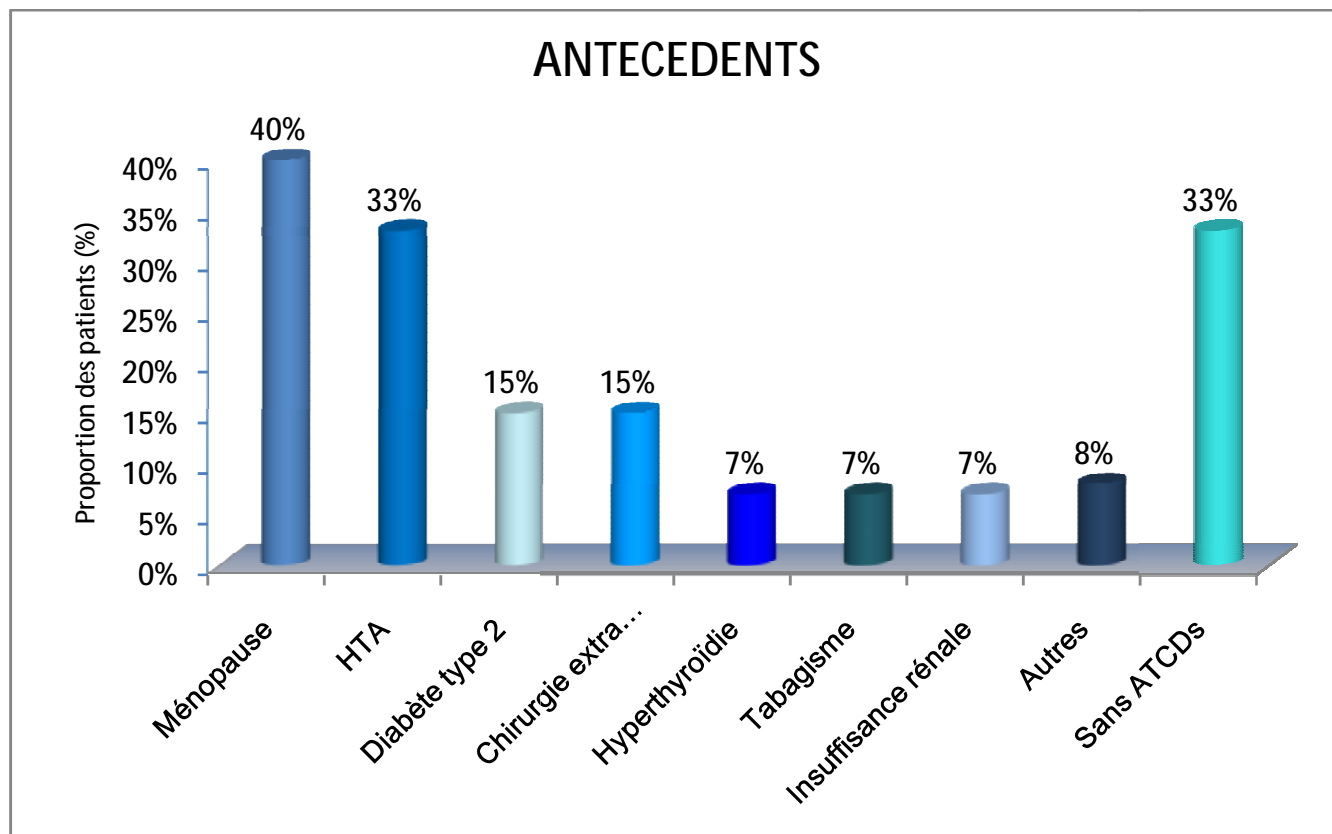
La durée moyenne de séjour, dans notre série, est de 7,2jour.

C. Antécédents :

- La ménopause est présente chez 40% de nos patientes, suivie de l'hypertension artérielle dans 33% des cas, du diabète type 2 dans 15% des cas, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance rénale et le tabagisme dans 7% des cas.
- 15% de nos patients ont été opérés pour pathologie extra cervicale.
- 33% de nos patients n'avaient pas d'antécédents particuliers.

Par ailleurs, aucun de nos patients n'a rapporté les antécédents suivants :

- L'irradiation cervicale ou thoracique ;
- La prise de lithium ou de diurétiques thiazidiques ;
- Cas similaire dans la famille ;
- NEM1 ou NEM2.



GRAPHIQUE 3 : REPARTITION DE NOS PATIENTS SELON LES ANTECEDENTS.

D. Diagnostic :

1. Manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire :

Tableau 1: FREQUENCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ LES PATIENTS DE NOTRE SERIE.

Signes évocateurs	Leur fréquence dans notre série
Asthénie	37%
Amaigrissement	26%
HTA	33%
Douleur osseuse	22%
Lithiase rénale	18%
Déformation osseuse	7%
Fracture pathologique	7%
Insuffisance rénale	7%
Vomissements+ Douleurs abdominales diffuses	7%
Néphrocalcinose	3%
Examen systématique	22%

2. Biologie :

Les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan phosphocalcique, d'une parathormonémie, et d'un dosage de la 25(OH) Vitamine D3.

§ La calcémie corrigée a été réalisée chez tous les patients, 21 patients soit 78% des cas avaient une calcémie élevée, alors que 6 patients soit 22% des cas avaient une calcémie normale.

La moyenne de la calcémie corrigée est de 122 mg/l (normale de 88mg/l-108mg/l), avec des extrêmes à 110mg/l et à 150mg/l.

§ La phosphorémie a été réalisée chez 18 patients soit 67% des cas, 10 patients soit 56% des cas avaient une phosphorémie basse, 4 patients soit

22% avaient une phosphorémie normale (normale de 25mg/l-45mg/l) et 4 patients soit 22% avaient une élévation de la phosphorémie.

§ La calciurie a été réalisée chez 13 patients soit 48%, 9 patients soit 70% avaient une calciurie de 24h normale (normale de 100-300 mg/24h) et 4 patients soit 30% avaient une élévation de la calciurie de 24h.

§ La PTHi a été réalisée chez les 27 patients, et revenue élevée chez tous ces patients.

La moyenne de la PTHi est de 640pg/ml (normale de 15-65 pg/ml) avec des extrêmes à 167pg/ml et 1737pg/ml.

§ La 25(OH) Vitamine D3 a été réalisée chez 20 patients soit 74% des cas, 10 patients soit 50% avaient une carence en vitamine D, et les 10 autres patients présentaient une insuffisance en vitamine D.

3. Densité minérale osseuse :

La densité minérale osseuse n'a pas été réalisée dans notre série.

4. Imagerie :

4.1. Méthodes non invasives :

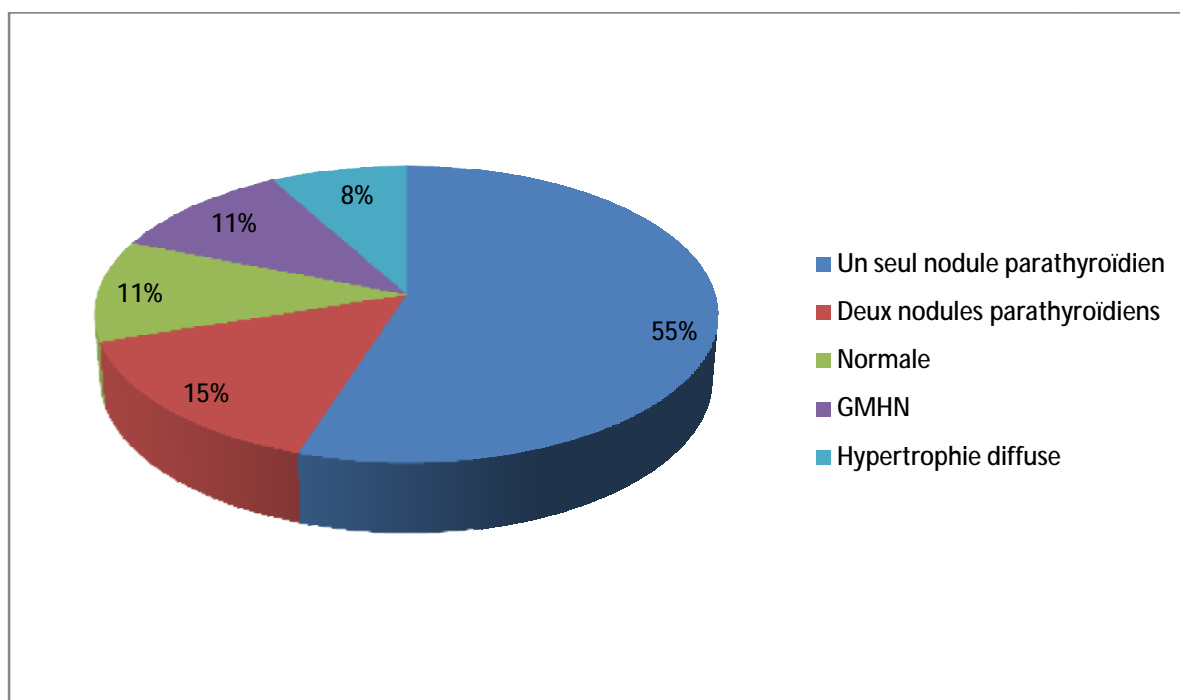
a. La radiologie standard :

Des clichés de la hanche droite face et profil ont été réalisés chez 2 patientes (7%), et ont objectivés une fracture pathologique du col fémoral droit.

Les autres patients de notre série n'ont pas présenté de symptomatologie nécessitant la réalisation d'une radiologie standard.

b. L'échographie cervicale :

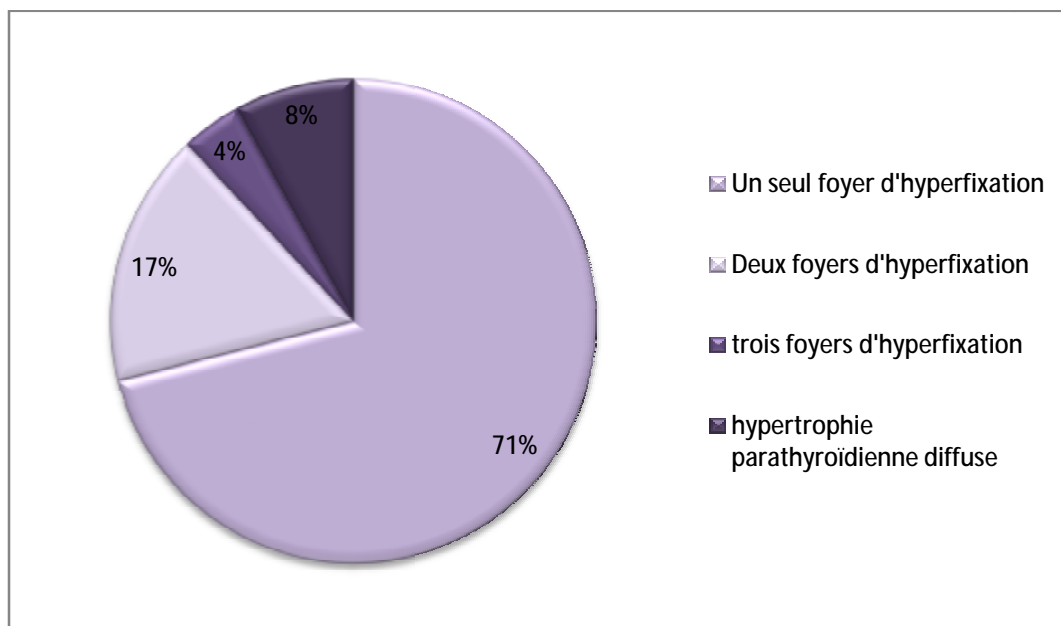
Tous nos patients ont bénéficiés d'une échographie cervicale, dont 15 ont montré un nodule parathyroïdien unique (55%), 4 ont trouvé 2 nodules parathyroïdiens (15%), 3 échographies étaient normales (11%), 3 en faveur d'un goitre multi-hétéro nodulaire sans nodule parathyroïdien visualisé (11%), et 2 ont montré une hypertrophie parathyroïdienne diffuse (8%).



GRAPHIQUE 4 : LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RESULTAT DE L'ECHOGRAPHIE CERVICALE.

c. La scintigraphie parathyroïdienne :

La scintigraphie au MIBI-Tc99m, a été réalisée chez 24 patients de notre série soit 89% des cas, et elle a montré un foyer d'hyperfixation parathyroïdienne chez 17 patients (71%), deux foyers d'hyperfixation chez 4 patients (17%), trois foyers d'hyperfixation chez une patiente (4%) et deux hypertrophies parathyroïdiennes diffuses (8%).



GRAPHIQUE 5 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RESULTAT DE LA SCINTIGRAPHIE CERVICALE.

d. Le scanner cervico-thoracique :

Neuf de nos patients (33%), ont bénéficiés de scanner cervico-thoracique, qui a objectivé un nodule parathyroïdien unique chez 7 patients, 2 nodules parathyroïdiens dans un cas et une hypertrophie parathyroïdienne diffuse dans l'autre cas.

L'IRM cervico-thoracique ainsi que les méthodes de localisation invasives n'ont pas été réalisées dans notre série.

5. Traitement :

5.1. Traitement médical :

Les patients qui présentaient une hypercalcémie (78%), ont bénéficiés d'un traitement hypocalcémiant, à base de réhydratation et de furosémide, afin d'obtenir une calcémie normale en pré-opératoire.

5.2. Traitement chirurgical :

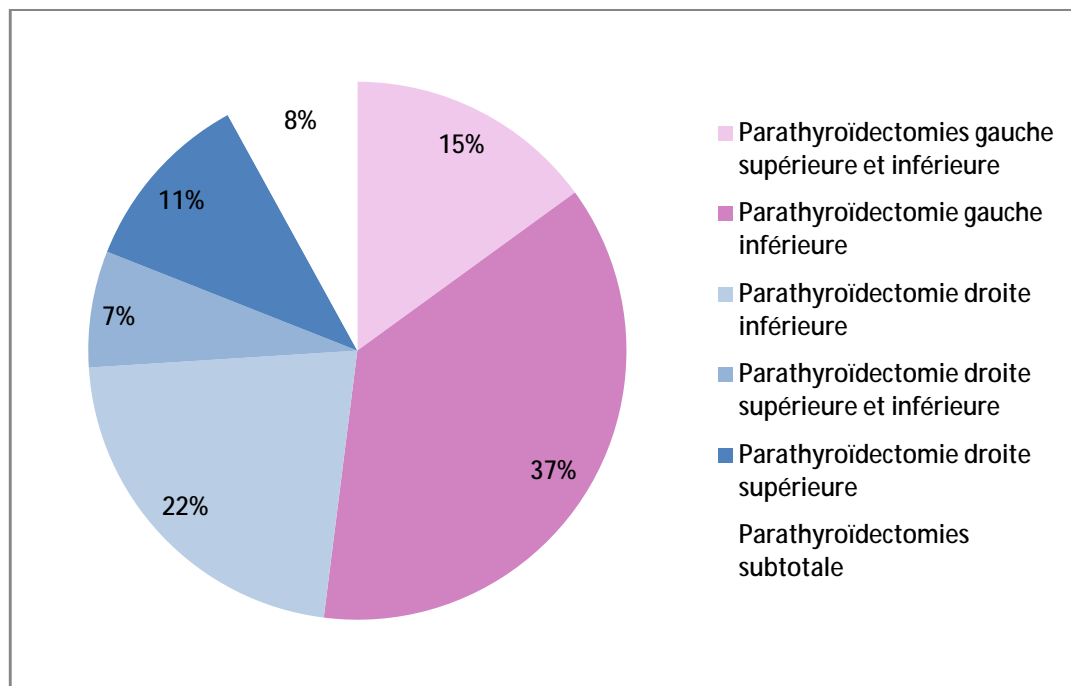
-Le traitement chirurgical a été réalisé sous anesthésie générale dans 100% des cas.

-La voie d'abord était toujours une cervicotomie de Kocher dans 100% des cas, associée dans 4% des cas d'une sternotomie (un seul cas).

-Le nombre et la position des glandes parathyroïdes non tumorales n'ont pas été précisés sur le compte rendu opératoire.

-Le geste chirurgical a consisté en une :

- ✓ Parathyroïdectomie gauche inférieure dans 37% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies gauche supérieure et inférieure dans 15% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie droite supérieure dans 11% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie droite inférieure dans 22% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies droite supérieure et inférieure dans 7% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies subtotale dans 8% des cas avec auto transplantation dans 4% des cas (1 seul patient).



GRAPHIQUE 6 : LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LA NATURE DU GESTE CHIRURGICAL.

-La parathyroïdectomie a été associée dans 11% des cas (3 patients), d'une thyroïdectomie totale, et dans 7% des cas (2 patients) d'une isthmolobectomie gauche.

-Huit de nos patients (30% des cas), ont bénéficié d'un examen extemporané, qui a montré une hyperplasie chez 3 patients et un adénome chez les 5 autres patients.

5.3. Traitement par alcoolisation :

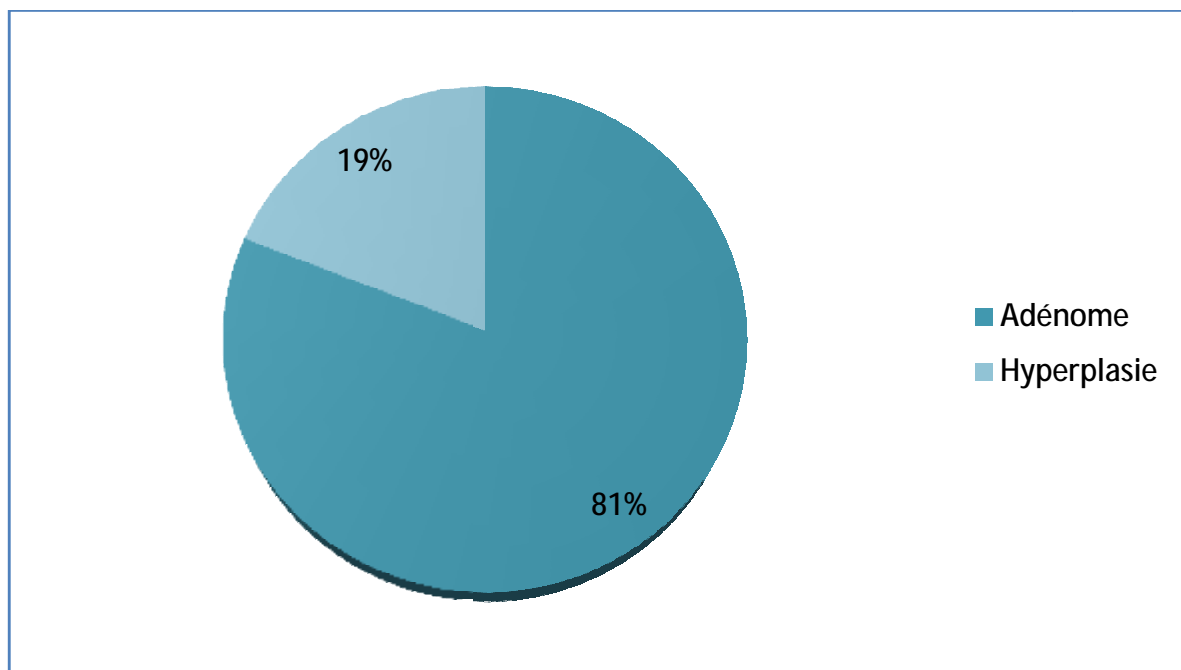
Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement par alcoolisation.

6. L'examen anatomopathologique :

Toutes les pièces opératoires ont été adressées au laboratoire pour étude anatomopathologique.

Les résultats de l'étude variaient entre l'hyperplasie (5 patients) et l'adénome (22 patients).

Aucun cas de carcinome ou de kyste parathyroïdiens n'a été rapporté dans notre série.



GRAPHIQUE 7 : LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RESULTAT ANATOMOPATHOLOGIQUE.

7. Les suites post-opératoires :

7.1. Immédiates :

Le suivi biologique en post-opératoire immédiat, a révélé, chez 14 patients (52% des cas), une hypocalcémie asymptomatique avec une moyenne de 80mg/l (88-108 mg), corrigée par une supplémentation calcique et vitaminothérapie D par voie orale.

7.2. A un mois :

L'évolution était favorable sur le plan clinique et biologique chez 13 patients (48%), avec disparition des plaintes fonctionnelles et normalisation de la calcémie et la PTHi.

Deux patients (7%) ont gardé une hypercalcémie avec PTHi élevée.

Le reste des patients de notre série (12 patients) ont été perdus de vue.

7.3. A six mois :

Le dosage de la calcémie et de la PTHi chez les patients suivis, a montré des taux normaux chez 10 patients (37%), par ailleurs, deux de nos patients (7%) ont rapporté une persistance des signes cliniques avec une calcémie et une PTHi élevées.

Le reste des patients de notre série (15 patients) ont été perdus de vue.

7.4. Au-delà de six mois :

Deux patients ayant une hyperplasie parathyroïdienne ont présenté une récurrence.

Aucune autre récurrence ou persistance d'hyperparathyroïdie n'a été rapportée chez les patients opérés.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. INCIDENCE ET PREVALENCE :

L'incidence annuelle de l'HPTP entre 1965 et 1974 était de 14,6/100.000/an et de 67/100.000/an entre 1974 et 1982, d'après l'étude épidémiologique la plus démonstrative de la Mayo Clinic à Rochester (Minnesota) pour se stabiliser à 20,8/100.000/an entre 1983 et 1992 [47]. La dernière évaluation de l'incidence est estimée à 4/100.000/an, chiffre sur lequel est fondée la conférence d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) de 2004 sur la prise en charge de l'HPTP asymptomatique, devant l'absence d'étude française [46].

La prévalence instantanée de cette maladie est de 1/1000, et 1/500 pour la femme de plus de 50 ans [48].

L'incidence a considérablement augmenté depuis les années 1970 grâce aux progrès des données biochimiques automatisées. Les indications au traitement chirurgical ont été reconsidérées, car parallèlement, les formes symptomatiques ont nettement diminué. En revanche, la forte prévalence féminine reste très marquée et l'âge moyen du diagnostic se situe souvent à la sixième décennie [49].

L'incidence des formes sporadiques « asymptomatiques » autrefois évaluées à 18% est maintenant évaluée à 80% des cas [49].

Il faut noter l'existence de rares formes familiales liées à des mutations génétiques qui modulent les modalités d'évaluation et de la prise en charge thérapeutique.

B. AGE :

Dans notre série, la tranche d'âge [40-60 ans] était la plus représentative soit 44% des patients, suivie de la tranche d'âge [60-80 ans] soit 30% des patients, puis la tranche d'âge [20-40 ans] avec un pourcentage de 26%.

L'âge moyen des patients était de 53 ans avec des extrêmes à 25 ans et 78 ans.

Selon une étude faite par DANG Christine à Paris, la moyenne d'âge des patients atteints de l'hyperparathyroïdie primaire était de 66,3 ans [50].

Claire BLANCHARD-LOUIS a mené une étude à Nantes qui a montré un âge médian à 68 ans [51].

HARIGA et collaborateurs en Tunisie ont retrouvé une moyenne d'âge à 56,5 ans [52], ce qui se rapproche du résultat retrouvé dans notre série.

Tableau 2 : Les moyennes d'âge selon les séries internationales.

Séries internationales	Pays	Moyenne d'âge
DANG Christine (2016) [50] (n=80)	France (Paris)	66,3 ans
Claire-BLANCHARD (2012) [51] (n=116)	France (Nantes)	68 ans
IHARIGA (2007) [52] (n=25)	Tunisie	56,5 ans
Notre série (n=27)	Maroc	53 ans

n : nombre de cas

C. SEXE :

Nous avons observé dans notre échantillon une prédominance féminine avec 59%. Le sex-ratio a été égal à 1,45 en faveur du sexe féminin.

Cette constatation rejoint celle de DANG Christine et de Claire BLANCHARD-LOUIS qui ont rapporté une prédominance féminine avec des pourcentages respectifs de 83% et de 78% [50,51].

S. Miller aux Etats-Unis a également noté une prédominance du sexe féminin de 74% [53].

Tableau 3 : Le sexe prédominant selon les séries internationales.

Séries	Pays	Sexe prédominant
DANG Christine (2016) [50] (n=80)	France (Paris)	Féminin (83%)
Claire-BLANCHARD (2012) [51] (n=116)	France (Nantes)	Féminin (78%)
S. Miller (2008) [53] (n= 1066)	Etats-Unis	Féminin (74%)
Notre série (n=27)	Maroc	Féminin (59%)

n : nombre de cas

II. DIAGNOSTIC :

A. LES FACTEURS FAVORISANTS :

L'hyperparathyroïdie est une maladie sporadique dans la très grande majorité des situations. On connaît mal les facteurs qui conditionnent la prolifération ordinairement monoclonale des cellules principales et la constitution d'adénomes : mutations ponctuelles responsables de la surexpression d'un proto-oncogène ou de l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, anomalies de méthylation de l'ADN, facteurs hormonaux ou liés à l'environnement [35] ?

1. Les radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations ionisantes prédispose à l'HPT primaire. Celle-ci a été observée chez les survivants des bombes atomiques, et chez les enfants et les adultes jeunes qui ont été irradiés dans la région cervicale ou la partie haute du thorax, avec une latence pouvant atteindre 40 ans. Elle a également été observée chez les sujets adultes jeunes, irradiés pour spondylarthrite ankylosante, avec une latence plus courte (26 ans en moyenne) [54].

2. Le lithium [55]:

En 1973, Garfinkel et al. ont publié le premier cas d'hyperparathyroïdie sous lithium. Depuis, une quarantaine d'observations de ce type a été rapportée, ce qui suggère une augmentation de l'incidence de l'hyperparathyroïdie chez les patients traités au long cours par le lithium.

Les études transversales ont tenté d'établir des corrélations entre la survenue d'un dysfonctionnement parathyroïdien et un traitement par lithium. Elles portent sur plus de 500 patients. De nombreux cas sont difficiles à interpréter du fait du manque de données concernant l'âge des patients, la lithémie, les maladies et les traitements associés, et du fait de biais méthodologiques liés à l'absence de groupe témoin.

Les études longitudinales prospectives permettent de repérer la survenue d'une hyperparathyroïdie à partir de la mise en route du traitement par le lithium. Ces études sont assez anciennes et là encore difficilement interprétables du fait du petit nombre de sujets inclus.

Les grandes études confirment cependant une augmentation de l'incidence de survenue d'hyperparathyroïdie sous lithium. Il semble que le développement de l'hyperparathyroïdie survienne précocement après le traitement par lithium, dès les premières années, voire les premiers mois.

3. Les néoplasies endocriniennes multiples [35]:

Dans 5 à 10 % des situations, l'HPT primaire est familiale. La fréquence des hyperparathyroïdies primaires atteint 90 à 100 % des sujets atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1 ou syndrome de Wermer) : l'hyperparathyroïdie primaire est alors précoce, souvent révélatrice de la maladie, précédant la survenue d'autres atteintes hypophysaires (prolactinome surtout), entéropancréatique (insulinome, glucagonome, gastrinome), corticosurrénale, thymique, bronchique... L'affection est liée à des mutations germinales hétérozygotes du gène de la ménine, présent en 11q13, conduisant à la production d'une ménine tronquée inactive. Ces anomalies prédisposent à la constitution d'hyperplasie diffuse, récidivant fréquemment après résection partielle.

L'HPT primaire est plus rare et tardive dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (syndrome de Sipple), s'exprimant souvent sous forme d'adénome, s'associant à un cancer médullaire de la thyroïde et à un phéochromocytome ; la maladie est liée à des anomalies du gène *RET* (10q21). Dans les NEM 2b (syndrome de Gorlin) où coïncident un aspect marfanoïde des sujets et la présence de neuromes muqueux, l'hyperparathyroïdie est pratiquement absente, sans doute du fait de la sévérité évolutive de la maladie.

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

B. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

L'HPTP peut être révélée dans 4 circonstances:

- ✓ Elle peut être asymptomatique et découverte à l'occasion d'un examen biologique fortuit.
- ✓ Elle peut induire des symptômes liés à l'hypercalcémie.
- ✓ Elle peut être associée à des manifestations symptomatiques rénales, osseuses, cardiovasculaires, digestives ou neuropsychiatriques.
- ✓ Et plus rarement elle peut se présenter sous la forme d'une crise aiguë hyperparathyroïdienne.

-Une étude faite en 2016 par DANG Christine portant sur 80 cas, montre que chez la majorité des patients atteints d'hyperparathyroïdie primitive, le diagnostic est porté après la découverte fortuite d'une hypercalcémie, et l'élément le plus notable de l'examen clinique de ces patients est qu'il n'y a rien de remarquable [50].

-En 2016 également, M.KHEDHER et collaborateurs ont mené une étude en Tunisie à propos de 29 cas, et ont trouvé que la principale circonstance de découverte était une hypercalcémie dont quatre cas d'hypercalcémie maligne. Des fractures pathologiques ont été retrouvées chez cinq malades. Une ostéopathie raréfiante était la circonstance de découverte chez un patient. Des lithiases rénales à répétition étaient objectivées chez une patiente [56].

-Dans notre série, six de nos patients ont été asymptomatiques et le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire a été posé devant la découverte fortuite d'une hypercalcémie. Les signes généraux de l'hypercalcémie à type d'asthénie et d'amaigrissement, les signes osseux et rénaux étaient les plus retrouvés chez nos patients.

Notre constatation ne rejoint pas la série de DANG Christine et celle de M.KHEDHER, qui ont trouvé que la majorité des cas étaient asymptomatiques et que le diagnostic a été fait devant une hypercalcémie.

C. PRESENTATION DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE :

1. Symptômes de l'hypercalcémie [57] :

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

2. Manifestations rénales :

L'atteinte rénale avec lithiase n'est actuellement observée que dans 15 à 20 % des HPTP, avec donc une prévalence plus importante qu'en population générale [58] mais moindre qu'avant 1965 (50 % des cas) du fait d'un diagnostic plus précoce [59]. Elles sont surtout présentes chez le sujet jeune (synthèse plus importante de 1-25 (OH) 2 vitamine D) et chez l'homme. Il n'y a pas plus de risques de lithiases en cas de prise de calcium médicamenteux, il y aurait même diminution de ce risque [58]. L'HPTP représente 5 à 10 % des étiologies des lithiases rénales. Le risque de nouvelles lithiases ou d'évolution vers l'insuffisance rénale est proportionnel au degré d'hypercalcémie et d'hypercalciurie. La diminution du risque de lithiase après parathyroïdectomie est remise en question [60]. La récurrence lithiasique est alors traitée comme chez un lithiasique sans antécédent d'HPTP. Tout patient ayant un diagnostic d'HPP doit avoir une imagerie de lithiase.

La néphrocalcinose est une manifestation rénale de l'HPTP sévère, rare aujourd'hui. Par contre, de petites plaques correspondant à des dépôts de

phosphate de calcium, les plaques de Randall, ont été décrites au niveau des papilles rénales chez 2/5 patients atteints d'HPTP avec lithiases urinaires fréquentes et participeraient à la formation de lithiases oxalocalciques, et peut-être à la néphrocalcinose [61].

La réalisation d'un bilan à la recherche de lithiases urinaires occultes par imagerie rénale (échographie abdominale, radiographie de l'abdomen sans préparation ou scanner) est maintenant recommandée chez tout patient atteint d'HPTP, et la mise en évidence d'une anomalie est une indication opératoire.

Une évaluation du risque de lithiase par interrogatoire sur l'histoire familiale, l'évaluation de la production de calcium phosphate et calcium oxalate ainsi que la concentration urinaire en inhibiteurs de lithiase est aussi recommandée. Il faut conseiller aux patients une hydratation normale [62].

3. Manifestations osseuses :

L'ostéite fibrokystique ou maladie de Von Recklinghausen associant une déminéralisation du squelette, un aspect « poivre et sel » du crâne, une disparition du tiers distal de la clavicule et une résorption du sous périoste et lyse des houpes des phalanges, des kystes osseux et des tumeurs brunes est rarement rencontrée aujourd'hui dans les pays occidentaux, mais reste présente dans certaines parties du monde. L'atteinte du squelette reste tout de même un marqueur de l'HPTP dans ses formes moins symptomatiques [63].

En 1989, une étude réalisée chez 52 patients atteints d'HPTP asymptomatique (calcémie moyenne $2,8 \pm 0,03$ mmol/L, soit $11,1 \pm 0,1$ mg/dl) a montré en ostéodensitométrie une atteinte prédominante au niveau du radius, site où prédomine l'os cortical, sans atteinte au niveau lombaire, où prédomine l'os spongieux (trabéculaire). L'atteinte prédominante de l'os cortical était confirmée sur les biopsies osseuses réalisées en crête iliaque : il a été suggéré que

l'hyperparathyroïdie pourrait être protectrice vis-à-vis de l'os spongieux [63]. Ces résultats sont discordants avec l'augmentation du risque de fractures vertébrales constatée dans plusieurs études rétrospectives [64].

4. Manifestations cardiovasculaires :

Un certain nombre de facteurs ont été incriminés dans la surmortalité cardiovasculaire observée de l'HPTP, incluant l'HTA, l'hypertrophie myocardique, les troubles de la coagulation, les lésions dégénératives vasculaires. On note que l'évolution de beaucoup de ces paramètres intermédiaires est variable après parathyroïdectomie. Une étude de 116 hyperparathyroïdies randomisées pour chirurgie ou surveillance montre chez les opérés une amélioration des paramètres osseux mais des paramètres liés au risque cardiovasculaire ne sont pas influencés: TA, cholestérol, adipokines, marqueurs de l'insulinorésistance, de l'inflammation [65].

D'autres études randomisées sont nécessaires pour conclure sur l'intérêt de la parathyroïdectomie sur les paramètres cardiovasculaires.

5. Manifestations digestives :

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 [66], cette conclusion repose, cependant, sur l'estimation de la prévalence exacte de la maladie ulcéreuse, dans cette population générale qui fournit des résultats extrêmement variables selon les études.

La conséquence est qu'il n'est toujours pas établi avec certitude que l'HPTP expose à un risque accru d'ulcère peptique. 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[67].

À l'opposé, il n'a jamais été démontré qu'il existe un rapport direct entre HPTP et pancréatite [68].

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.

6. Manifestations neuropsychiatriques :

Les manifestations neuropsychiatriques de l'HPTP font l'objet d'un large débat et de grandes incertitudes. Le syndrome neuromusculaire classique (myopathie avec troubles de la marche, amyotrophie, fasciculations, hyper réflexivité) a virtuellement disparu [69]. Certaines manifestations sont grossièrement proportionnelles à la valeur de la calcémie, en particulier les troubles de la conscience. Cependant, certains patients peuvent être parfaitement lucides avec une calcémie supérieure à 4 mmol/L alors que d'autres sont franchement confus avec une calcémie à peine supérieure à 3 mmol/L.

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. En dépit de très nombreux rapports anecdotiques

rapportant une amélioration post chirurgicale de ces symptômes, il n'est pas encore établi avec certitude que ces désordres soient directement liés à l'HPTP elle-même, et qu'ils soient réversibles après traitement chirurgical [70].

De manière générale, le domaine des manifestations (gastro-intestinales ou neuropsychiques), dont le lien avec l'hypercalcémie et/ou l'hypersécrétion de PTH n'est pas clairement établi, est particulièrement problématique. Il convient d'être prudent quant à la prédiction de l'évolution de ces symptômes après le traitement chirurgical de l'HPTP.

7. Comparaison entre les différentes séries internationales :

Selon l'étude de DANG Christine [50], les symptômes les plus fréquents sont les symptômes classiques liés à l'HPTP retrouvés dans plusieurs études, soit: l'altération de l'état général (l'asthénie et l'amaigrissement) en première position avec une fréquence de 24,4%, puis les signes ostéo-articulaires avec une fréquence de 23,2%, et les signes digestifs avec 18,9% de fréquence. Les signes typiques un peu moins fréquents retrouvés sont : les lithiases rénales (fréquence 10,8%), la confusion (fréquence de 6,7%), les vertiges (fréquence 2,7%), les palpitations (fréquence 2,7%), HTA (fréquence 2,7%).

Selon HARIGA et collaborateurs [52], Les signes d'appel étaient par ordre décroissant :

- Uronéphrologiques (44%): dominés par les coliques néphrétiques en rapport avec des lithiases.
- Ostéoarticulaires (40%): il s'agissait essentiellement de fracture pathologique ou de tumeur brune
- Digestifs (36%): en rapport avec un ulcère gastro-duodéal.
- Cardiovasculaires (28%).
- Généraux de l'hypercalcémie (28%).

Claire BLANCHARD-LOUIS à Nantes [51], a trouvé que les signes qui prédominaient chez ses patients étaient les signes généraux (l'amaigrissement 76%, l'asthénie 53%), suivis des symptômes neuropsychiatriques à type d'anxiété 50%), cardiovasculaires (45%), osseux (44%).

Dans notre série, les signes généraux étaient en première position (asthénie 37%, amaigrissement 26%), suivis des signes osseux 36% (les douleurs osseuses, les fractures pathologiques et les déformations osseuses), puis les symptômes cardiovasculaires notamment HTA chez 33% des patients, les signes rénaux 28% (la lithiase rénale, l'insuffisance rénale et la néphrocalcinose), les signes digestifs 7% (douleurs abdominales diffuses, et les vomissements).

En France, DANG Christine et Claire BLANCHARD-LOUIS ont trouvé que les signes généraux étaient les plus représentés, ceci concorde avec les résultats trouvés dans notre série, contrairement à HARIGA et collaborateurs en Tunisie chez qui les signes rénaux étaient les plus retrouvés.

Tableau 4 : Fréquence des signes cliniques de l'HPTP selon les séries internationales.

Séries		DANG Christine 2016 (n=80) [50]	Claire BLANCHARD 2012 (n=116) [51]	HARIGA 2007 (n=25) [52]	Notre série 2017 (n=27)
Signes					
S. généraux :	Asthénie	24,4%	76%	28%	37%
	Amaigrissement		53%		26%
S. ostéo-articulaires :		23,2%	44%	40%	36%
S. rénaux :		10,8%	-	44%	28%
S. cardiovasculaires :		2,7%	45%	28%	33%
S. digestifs :		18,9%	-	36%	7%
S. neuropsychiatriques :		9,4%	50%	-	-

n : nombre de cas

D. BIOLOGIE :

1. Le bilan phosphocalcique:

1.1 Calcémie:

L'hypercalcémie est variable dans l'HPTP, liée à l'importance de l'hypersécrétion de PTH. La calcémie totale peut être normale dans 5 à 22 % selon les séries de la littérature [71]. Toutefois, le calcium ionisé (Ca I) est pratiquement constamment augmenté (98 %). Une calcémie totale normale peut s'expliquer par une hypoalbuminémie, une acidose, une carence profonde en vitamine D, une hypothyroïdie. La calcémie mesurée sera corrigée par l'albuminémie ou la protidémie à l'aide de la formule suivante:

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

La calcémie corrigée même modestement augmentée devra être confrontée à une PTH mesurée sur le même échantillon : si la PTH est haute ou normale haute inadaptée à la calcémie, le diagnostic sera suspecté [72].

1.2 Phosphorémie :

L'hypophosphatémie est classiquement rapportée dans l'HPTP, elle est loin d'être constante. La phosphatémie (Ph) est inférieure à 0,80 mmol/l dans 50 à 70 % des cas, rarement supérieure à 1 mmol/l. Un chiffre de phosphore normal est surtout le fait des femmes en post-ménopause, la carence oestrogénique augmentant la Ph de 0,1 mmol/l [73].

1.3 Calciurie [74] :

L'excrétion urinaire de calcium est élevée chez 30 à 40 % des patients atteints d'HPTP. L'action rénale de la PTH entraîne en effet une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, ce qui explique qu'à calcémie filtrée équivalente, l'élimination urinaire du calcium soit plus importante dans les hypercalcémies d'origine non parathyroïdienne.

En l'absence d'hypercalciurie, peut se poser le diagnostic différentiel d'une hypercalcémie hypocalciurie familiale (syndrome de Marx).

2. PTHi :

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 PTHi est dans les limites de la norme. 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 [75].

3. Autres tests biologiques :

3.1 Marqueurs osseux :

Les marqueurs de formation (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) et de résorption (déoxypyridinoline, télopeptides du collagène) sont augmentés dans 75 % des cas témoignant d'un remodelage osseux élevé avec un couplage persistant entre formation et résorption. Après parathyroïdectomie, on note une augmentation des marqueurs de formation et une diminution des marqueurs de résorption ce qui est en faveur d'activation préférentielle de la formation expliquant la récupération osseuse [76].

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

Le dosage de 1,25(OH)₂D n'a aucun intérêt dans la démarche diagnostique. L'insuffisance vitaminique D (25OHD) est fréquente [77] par l'accélération de la conversion de la 25OHD en 1,25(OH)₂D et en composés 24 hydroxylés. Elle doit être confirmée par un dosage de 25OHD et corrigée avant parathyroïdectomie sans aggravation de l'hypercalcémie [78] et poursuivie après, pour limiter les

hypocalcémies postopératoires, en rapport avec une hypoparathyroïdie fonctionnelle et/ou un « hungry bone syndrome » (os avide de calcium).

Il existe une corrélation inverse entre le taux de 25 OHD et le poids de l'adénome enlevé lors du traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie. Chez des patients où le diagnostic d'HPTP était masqué par une carence vitaminique D, la correction de déficit vitaminique D, d'une part, démasque l'HPTP et, d'autre part, permet de constater une augmentation de la DMO [79].

4. Les tests dynamiques:

Les explorations dynamiques (tant en ce qui concerne le test de freinage que le test de stimulation) ont pour objectif de mettre en évidence l'autonomie fonctionnelle d'un éventuel adénome. Néanmoins elles sont de réalisation lourde et d'interprétation aléatoire, elles sont actuellement de plus en plus abandonnées [80].

4.1 Test de freinage par surcharge calcique :

Une calcémie normale associée à une valeur de PTH élevée pose la question du diagnostic entre une HPT primitive normocalcémique et une HPT secondaire. En l'absence de cause évidente d'HPT secondaire, un test de charge calcique peut être réalisé (la dose administrée est le plus souvent par voie orale est de 25 mg/kg ou intraveineuse 3 mg/kg) [81].

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 [82].

4.2 Test de stimulation par perfusion d'EDTA :

Une hypercalcémie avec sécrétion de PTH normale pose le problème de diagnostic avec l'hypercalcémie familiale bénigne. La perfusion lente d'EDTA (éthylène diamine tétra acétique), abaisse progressivement la calcémie, elle permet de montrer au cours de l'HPTP, une augmentation de la sécrétion de la PTH tandis que le calcium plasmatique est encore supérieur aux valeurs normales [82].

5. Comparaison entre les différentes séries internationales :

Leila CHAD en 2010 à Rabat [83], a rapporté que 100% de ses patients avaient une hypercalcémie avec des extrêmes à 110-128mg/l. La phosphorémie était normale chez 33% des patients, alors que 67% présentaient une hypophosphorémie. La PTHi était élevée chez 100% des patients avec des extrêmes à 76-1470 pg/ml. La calciurie était élevée chez une patiente.

En 2007, HARIGA et collaborateurs en Tunisie [52] ont trouvé que la calcémie était élevée chez 92% patients avec une moyenne de 115mg/l, les valeurs extrêmes étaient à 105mg/l-126mg/l. La calciurie était élevée chez 72% des patients, et normale chez 28% des patients. La parathormonémie était élevée dans 100% des cas avec une moyenne de 405 pg/ml, les valeurs extrêmes étaient à 92-1057 pg/ml.

En Tunisie également, H. DHOUB et collaborateurs [84] ont mené une étude à propos de 34 patients et ont rapporté que 82% des patients avaient une hypercalcémie avec une moyenne de 116mg/l, 18% ont présenté une normocalcémie. La PTHi était élevée chez 100% des patients allant de 79,9 à 1560pg/ml.

Dans notre série, la calcémie était élevée chez 78% des cas, alors que 22% des cas avaient une calcémie normale. La moyenne de la calcémie était à 122 mg/l avec des extrêmes à 110mg/l et à 150mg/l. La phosphorémie était basse chez 56% des cas, 22% avaient une phosphorémie normale et 22% présentaient une élévation de la phosphorémie. 70% de nos patients avaient une calciurie de 24h normale et 30% présentaient une élévation de la calciurie de 24h. La PTHi est revenue élevée chez tous les patients. La moyenne de la PTHi est de 640pg/ml avec des extrêmes à 167pg/ml et 1737pg/ml.

Nos résultats concordent avec les séries tunisiennes et la série marocaine.

Les tests dynamiques, et les marqueurs osseux n'ont pas été réalisés dans aucune série.

E. Imagerie :

1. Radiologie standard (fig 12,13, 14):

a. Signes radiologiques :

Les signes radiologiques osseux sont représentés par:

- Une ostéolyse corticale avec résorption sous-périostée (encoches corticales en « coup d'ongle » sur le profil et lacunes sur la face), elle touche classiquement les deuxièmes et troisièmes phalanges moyennes et les houppes phalangiennes.

Elle intéresse aussi classiquement la lamina dura. Plus rarement, elle est souschondrale (articulation acromioclaviculaires, aspect pseudoélargi des symphyses pubiennes et des sacroiliaques), voire intracorticales. [85,86].

- Des tumeurs brunes. Radiologiquement, il s'agit de lésions lytiques, à contours géographiques, généralement bien limitées, sans sclérose, excentrées ou corticales, avec parfois amincissement, soufflement, rupture de la corticale; l'aspect peut alors en imposer pour des lésions tumorales malignes et le scanner révèle alors une masse de densité tissulaire, prenant le produit de contraste, mais qui n'envahit pas les tissus mous et aucune réaction périostée n'est remarquée [85].

- Des lésions kystiques: arrondies ou ovalaires, bien limitées.

- Une hypertransparence osseuse.

- Des fractures, des déformations.

- Une condensation rare et périostose.

b. Localisation des lésions :

Les lésions intéressent essentiellement :

✓ Les mains (résorption sous périostée des phalanges et houppes, images géodiques et kystiques) ;

✓ Le crâne (ostéoporose granuleuse : aspect « poivre et sel », aspect cotonneux pseudo-pagétique) ;

- ✓ Le maxillaire (disparition de la lamina dura) ;
- ✓ La clavicule (résorption de l'extrémité externe) ;
- ✓ Le bassin (lacunes, fissures de Looser-Milkman) ;
- ✓ Le rachis (tassements vertébraux, vertèbres en sandwich).



Figure 12 [87]: Ostéolyse géographique du tiers supérieur de l'humérus avec corticale respectée.



Figure 13 [88]: Radio panoramique montrant une lacune osseuse mandibulaire bien limitée.



Figure 14 [89]: Lésions osseuses classiques de l'hyperparathyroïdie.

A. Radiographie standard de la main droite, lésions lytiques de la première phalange du 2e et 4e doigt, à contours polycycliques, soufflant la corticale, avec résorption de la tête du 2e métacarpien.

B. Radiographie du genou droit profil, lésions lytiques géodiques patellaires et tibiale supérieure avec image de calcification fémoro-tibiale et luxation patellaire. C.

Lésion lytique de la diaphyse humérale droite avec fracture communitive.

2. Bilan de localisation:

Le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primaire est biologique et la localisation précise et exacte de la lésion est faite en per-opératoire.

Pourtant la localisation préopératoire de la lésion parathyroïdienne est de plus en plus courante. Son intérêt est multiple :

- ✓ Permettre l'ablation de première intention de l'adénome par une technique chirurgicale peu invasive, en particulier sous anesthésie locale.
- ✓ Augmenter les chances de succès en cas de réintervention pour une hyperparathyroïdie persistante ou récidivante.
- ✓ Réduire le temps opératoire.
- ✓ Diminuer les complications.

2.1. Méthodes d'exploration non invasives :

2.1.1. Echographie cervicale (fig 15, 16, 17):

Parmi les techniques d'imagerie morphologiques, l'échographie est certainement la moins chère et la plus facile à obtenir. Elle est utilisée en première intention pour réaliser un bilan anatomique complet de la loge thyroïdienne et des aires ganglionnaires cervicales. L'échographie des parathyroïdes est pratiquée habituellement avec une sonde linéaire à haute fréquence (7,5 à 15 MHz). La sensibilité de l'échographie dépend de l'opérateur, allant de 40 à 80 %. Du fait de la faible valeur prédictive positive (75 à 90 %) en rapport avec des adénomes médiastinaux, rétrotrachéaux et oesophagiens inaccessibles et des adénomes multiples de petite taille : deux indications semblent être retenues [90] : d'une part, identifier les sujets pouvant justifier d'une intervention unilatérale et, d'autre part, dépister une pathologie thyroïdienne surajoutée.

L'image à rechercher doit répondre à quatre critères principaux :

- ✓ De forme allongée ou aplatie – une image arrondie n'est pas une parathyroïde.
- ✓ Hypoéchogène – toujours moins échogène que la thyroïde, parfois quasiment anéchogène.
- ✓ Séparée du parenchyme thyroïdien par une cloison, en général bien visible sous forme d'une ligne échogène.
- ✓ Mobile avec la déglutition.

On peut également rechercher la vascularisation de la lésion : les adénomes parathyroïdiens sont bien vascularisés, mais lorsqu'ils sont profonds, la sensibilité du Doppler couleur peut être mise en défaut [91].

Dans la série de M Tassart et collaborateurs [127] en 2007 à Paris, la sensibilité de l'échographie était de 85%.

Dans notre série, l'échographie cervicale était positive chez 22 cas/27 cas, sa sensibilité était de 81,4%.

Notre constatation rejoint celle retrouvée dans la littérature.



Figure 15 [*]: Echographie d'un nodule parathyroïdien gauche polaire supérieur.

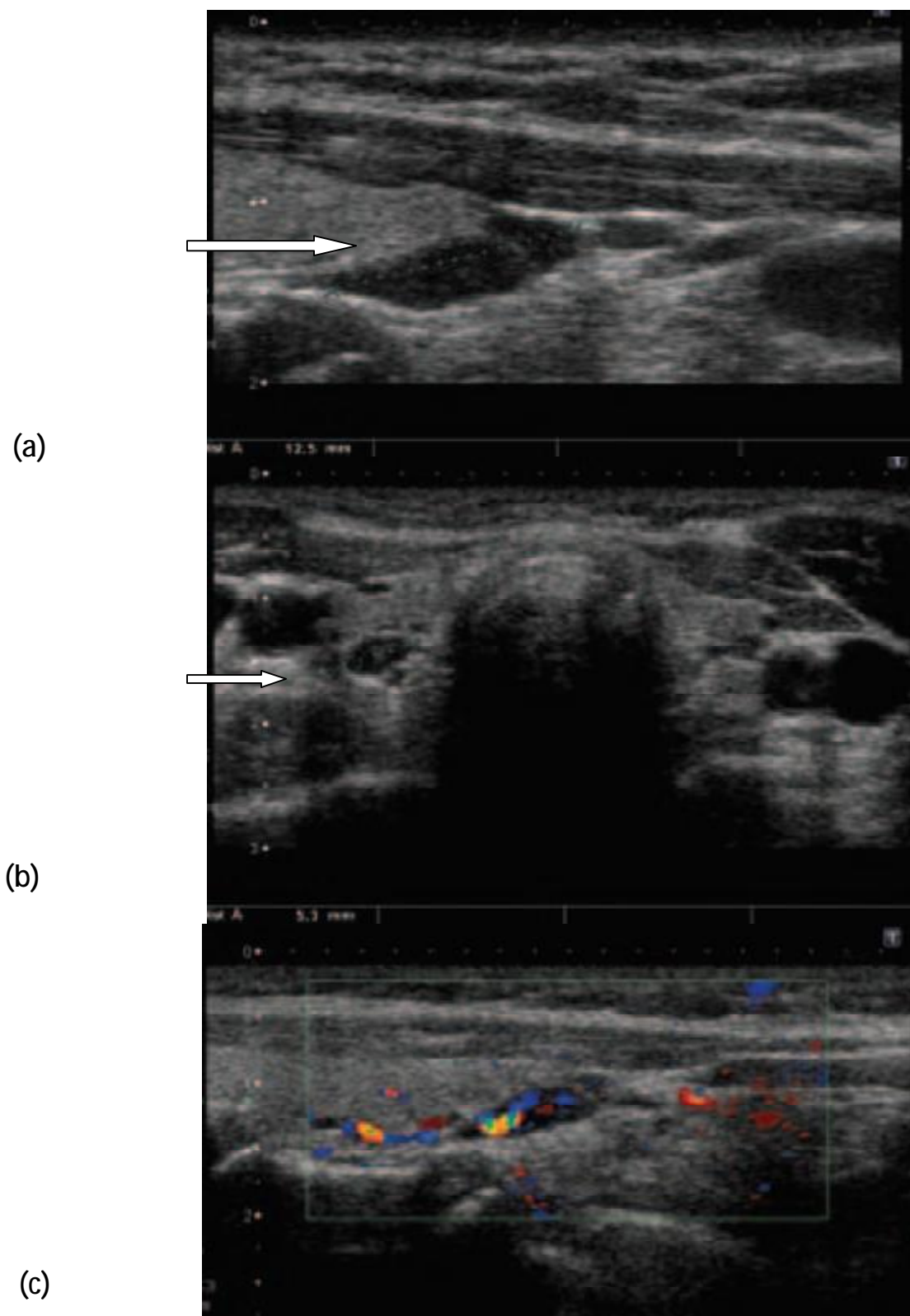


Figure 16 [91] : Echographie d'un adénome parathyroïdien P3 droit :

(a) Coupe parasagittale au pôle inférieur du lobe droit : nodule hypoéchogène allongé, de plus de 10 mm de grand axe.

(b) Coupe transversale : la lésion est séparée du parenchyme thyroïdien par une cloison.

(c) Coupe parasagittale, doppler couleur : la lésion est bien vascularisée.

Au cours de l'examen, on vérifie également la mobilité à la déglutition.

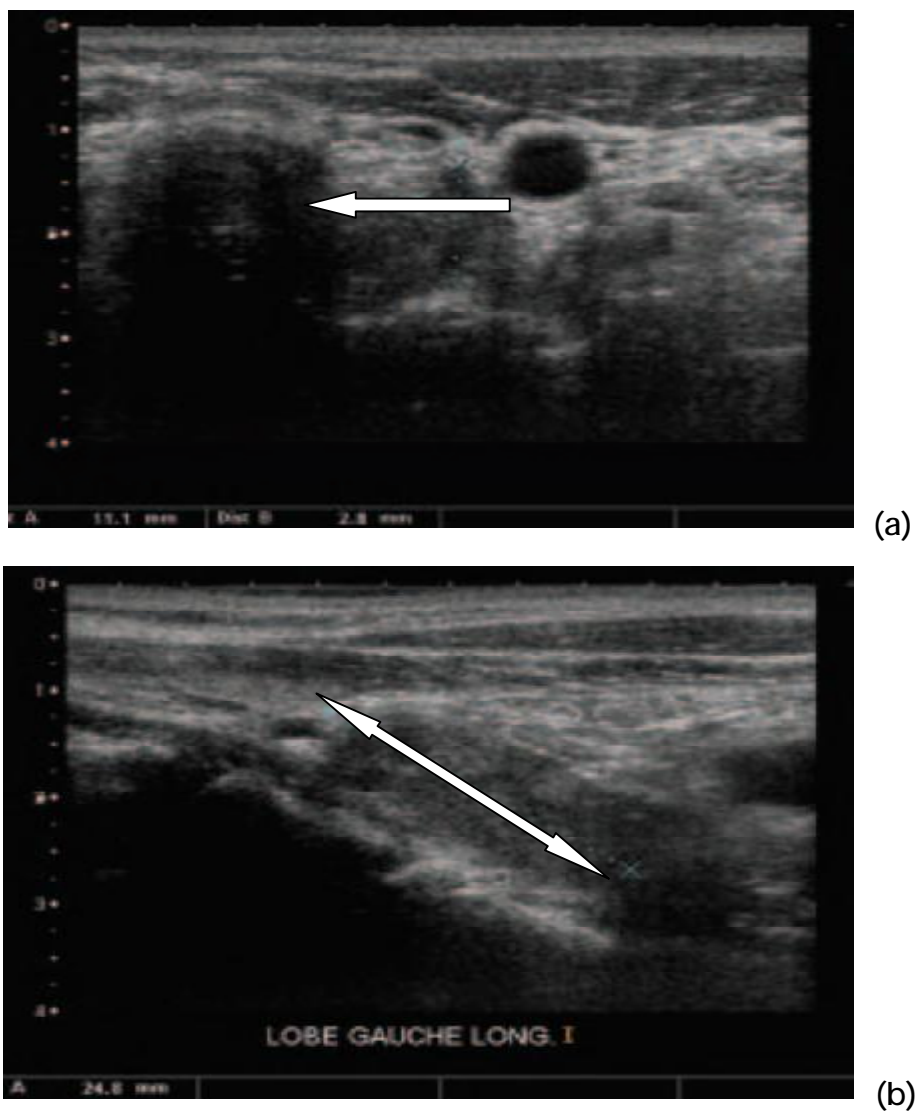


Figure 17 [91]: Echographie d'un adénome postéro-inférieur gauche.

(a) coupe transversale inférieure gauche ; le très faible diamètre transversal (moins de 3 mm) rend l'anomalie difficile à voir sur cette coupe.

(b) coupe parasagittale inférieure gauche : le nodule est bien visible, car de forme allongée (il mesure près de 25 mm de hauteur).

2.1.2. Scintigraphie cervicale (fig 18, 19, 20,21):

Comme dans toutes les applications de la scintigraphie, c'est la disponibilité de traceurs spécifiques adaptés qui a favorisé le développement de la scintigraphie parathyroïdienne. Jusqu'au début des années 1990, on utilisait le thallium, mais il a été remplacé depuis par le Sestamibi marqué au Tc 99 m (MIBI), avec lequel les images obtenues sont de bien meilleure qualité [91].

Ø Scintigraphie au méthoxy-isobutylisonitrile (MIBI) [91]:

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

Deux types de protocoles sont utilisés :

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

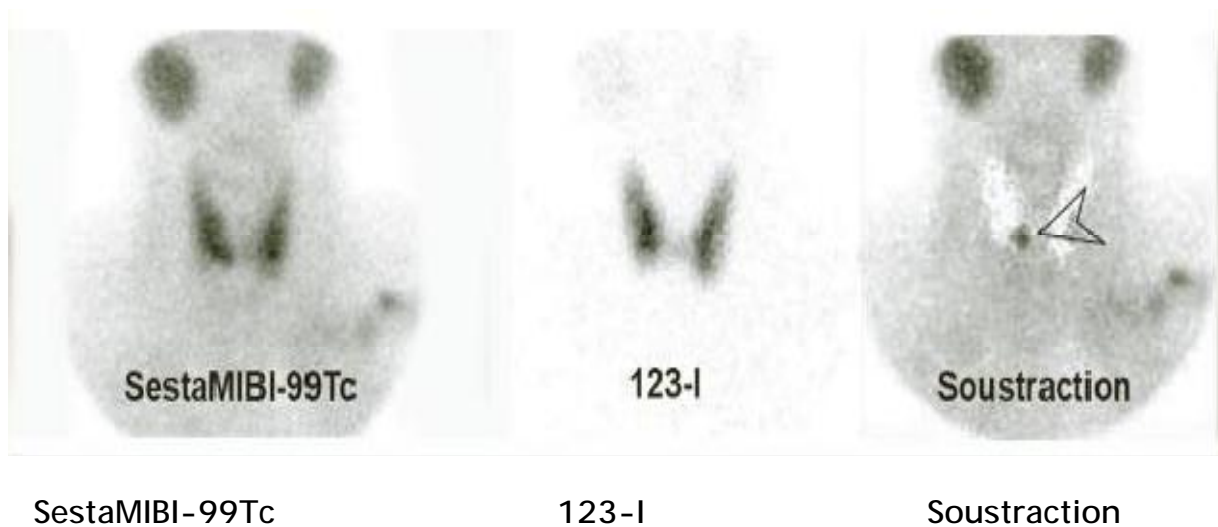


Figure 18 [91] : Scintigraphie parathyroïdienne de soustraction montrant un adénome parathyroïdien droit inférieur.

La scintigraphie sestamibi-TC99m est hautement spécifique de tissu parathyroïdien anormal, et sa sensibilité est de plus de 90% dans l'adénome solitaire, mais dans la maladie multiglandulaire sa sensibilité est très faible (55%) [92]. La spécificité est de 95%. Elle détecte les adénomes ectopiques, en particulier médiastinaux, qui échappent à l'échographie, les faux positifs sont dus aux nodules thyroïdiens. Ses résultats sont optimisés par l'utilisation de techniques tomographiques (single photon emission computed tomography SPECT) avec une sensibilité allant de 66 à 90% et une valeur prédictive positive allant de 83 à 100% pour les glandes parathyroïdes pathologiques [93]. Récemment, une nouvelle génération d'appareils combinant tomographie d'émission scintigraphique et tomodynamométrie de transmission aux rayons X permet d'obtenir des images de fusion, aboutissant à une localisation anatomique inégalée (transmission-emission-tomography TET).

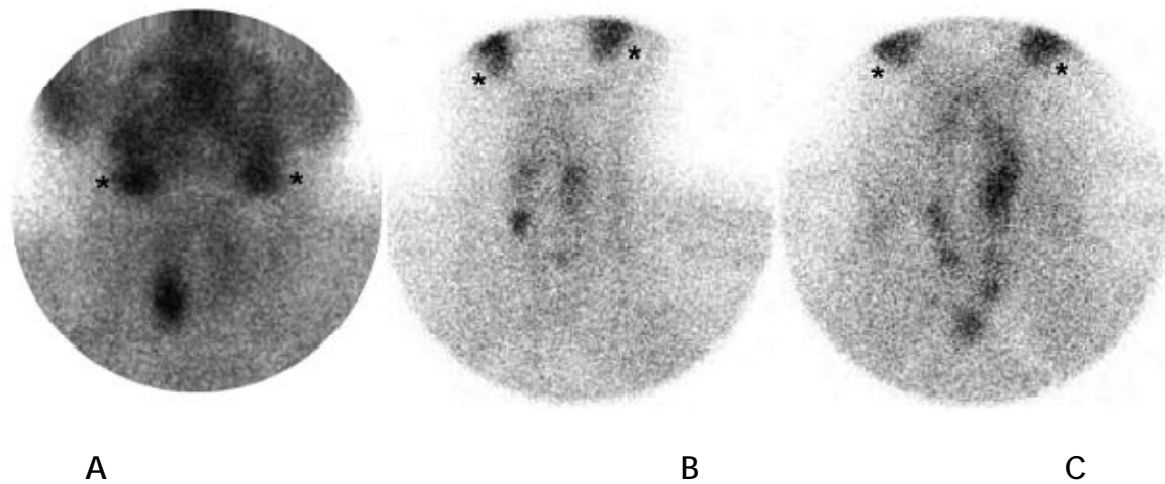


Figure 19 [1] : Résultats de la scintigraphie au technetium 99-sestamibi dans les différentes formes de l'hyperparathyroïdie primaire.

A : Adénome de la parathyroïde inférieure droite chez une patiente de 60 ans souffrant d'une HPT primaire. Cliché tardif (75 minutes après administration de Tc99-sestamibi).

B : Hyperplasie des 4 parathyroïdes chez une patiente de 23 ans ayant des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Cette patiente a présenté par la suite un insulinoïdome malin de la tête du pancréas avec métastases pulmonaires.

C : Résultat scintigraphique chez une patiente de 60 ans souffrant d'un carcinome parathyroïdien récidivant dans le cadre d'un syndrome HPRT2. Cette patiente présentait plusieurs tumeurs kystiques de sa mandibule.

* = glandes salivaires sous-mandibulaires.

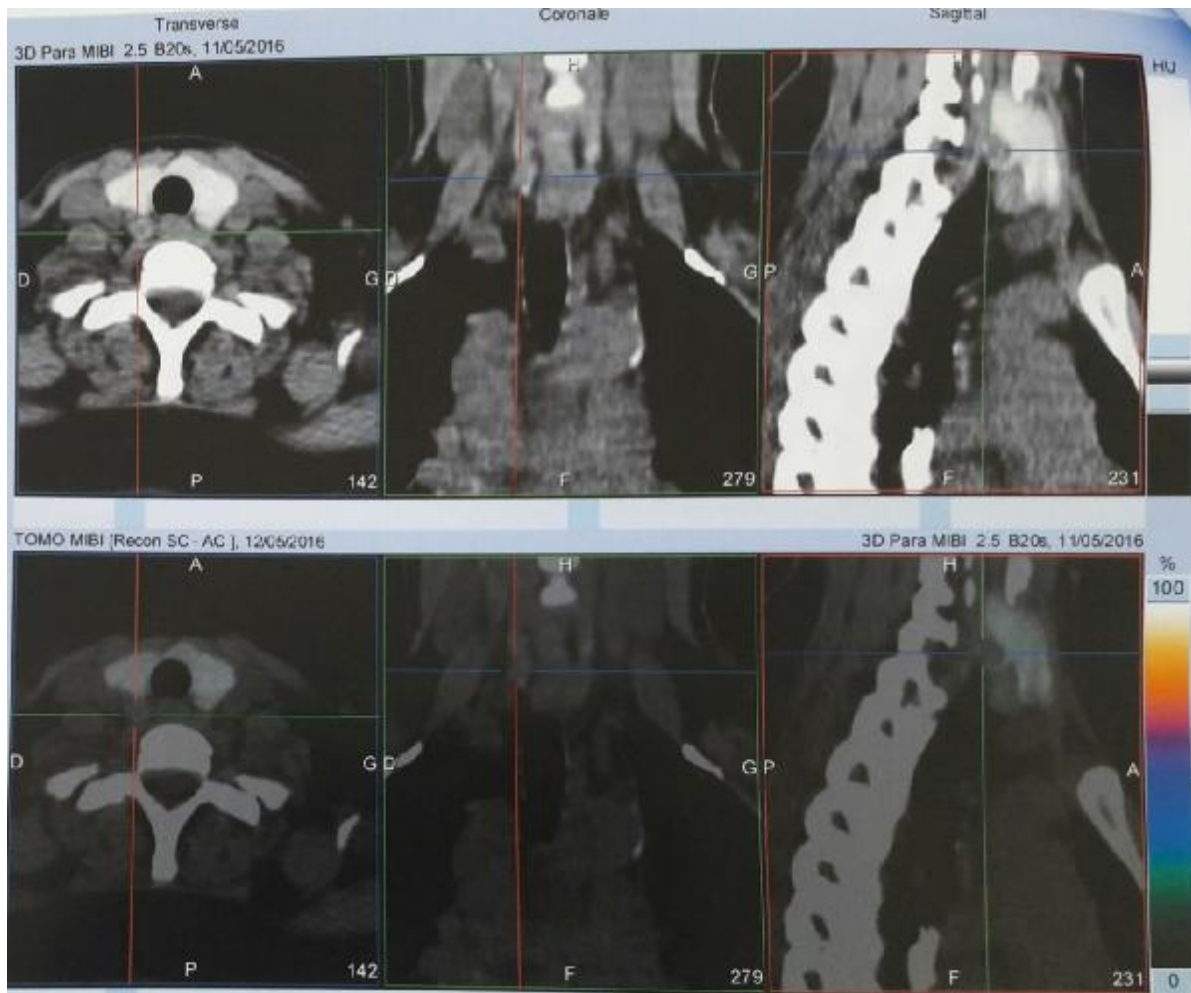


Figure 20 [*]: Scintigraphie parathyroïdienne au MIBI montrant deux lésions tissulaires ovalaires rétro-thyroïdiennes droites et une à gauche.

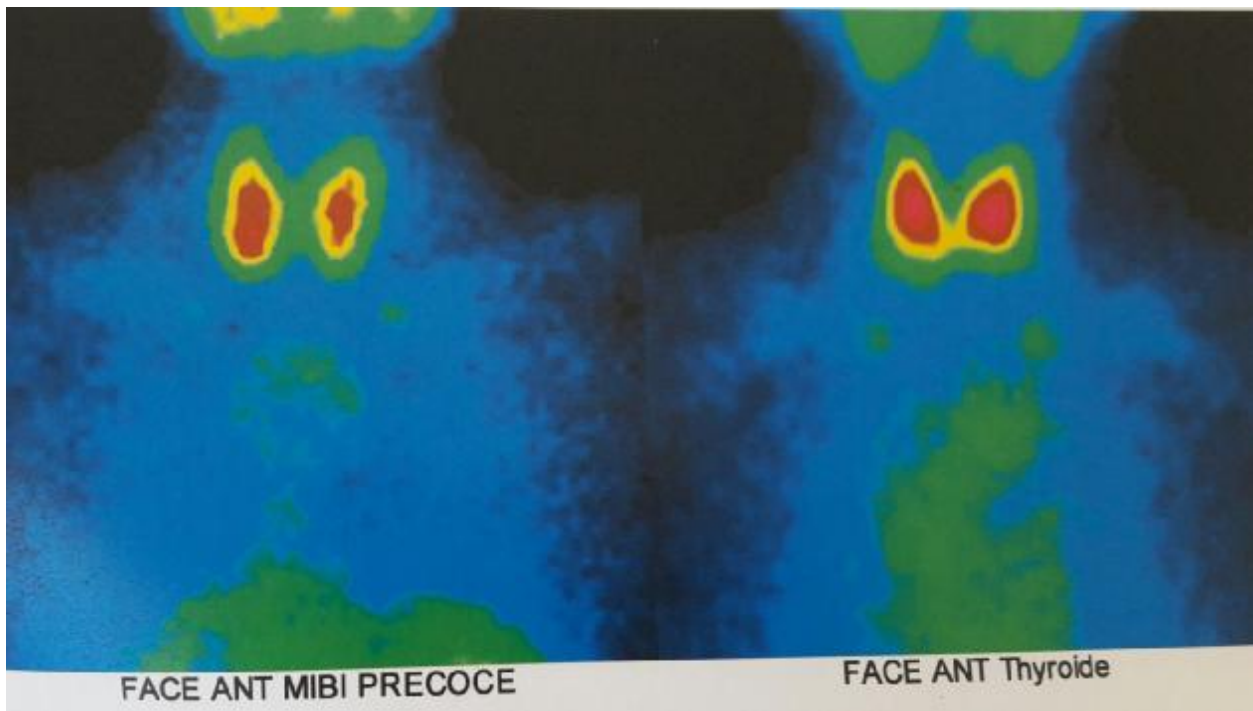


Figure 21 [*]: Soustraction des images planaires MIBI précoce montrant deux foyers de fixation préférentielle du MIBI 99M Tc en regard des pôles inférieurs droit et gauche.

Ø Scintigraphie par émission de positons [94]:

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

Selon M Tassart et collaborateurs [127] en 2007 à Paris, la sensibilité de la scintigraphie au méthoxy-isobutylisonitrile (MIBI) était de 92%.

Dans notre série, la scintigraphie au MIBI a été réalisée chez 89% de nos patients montrant un foyer d'hyperfixation parathyroïdienne chez 17 patients, deux foyers chez 4 patients, trois foyers chez une patiente et deux hypertrophies parathyroïdiennes diffuses. Sa sensibilité était de 100%.

Les résultats de notre série concordent avec ceux retrouvés dans la littérature.

2.1.3 Le couplage échographie-scintigraphie [91] (fig 22,23):

Dans un certain nombre de cas (10 à 15 %), la scintigraphie ne montre aucune fixation sur l'adénome parathyroïdien, même lorsque celui-ci est en position non ectopique et de bonne taille. Cette constatation, bien qu'inhabituelle, ne doit pas conduire à remettre en cause le diagnostic de localisation établi par l'échographie, si celui-ci est suffisamment sûr. À l'inverse, la scintigraphie peut montrer une image de fixation évidente qui ne correspond, à l'échographie, à aucune image précise : dans ce cas, il faut refaire l'échographie, en la centrant sur la région suspecte ; ceci permet souvent de retrouver une anomalie qui était passée inaperçue à la première échographie. La tomoscintigraphie couplée au scanner permet également de comprendre un certain nombre de cas, comme un gros foyer cervical médian, non visible à l'échographie et qui correspond à un adénome rétro-oesophagien. Dans de nombreux cas enfin, l'échographie montre une image assez probable, mais non certaine et la scintigraphie montre une fixation discrète, insuffisante à elle seule

pour conclure : si le siège de ces deux anomalies concorde, on peut affirmer avec une grande confiance qu'il s'agit bien de l'adénome parathyroïdien recherché et orienter ainsi un geste chirurgical localisé. Ainsi, l'association de l'échographie et de la scintigraphie permet de répondre, dans un grand nombre de cas, à la question de la localisation préopératoire des adénomes parathyroïdiens, avec une valeur prédictive positive proche de 100 %, lorsque les résultats des deux techniques sont concordants. Ce sont donc les examens de choix en première intention dans cette indication.

Dans notre série également, la sensibilité du couplage échographie-scintigraphie MIBI était de 100%.

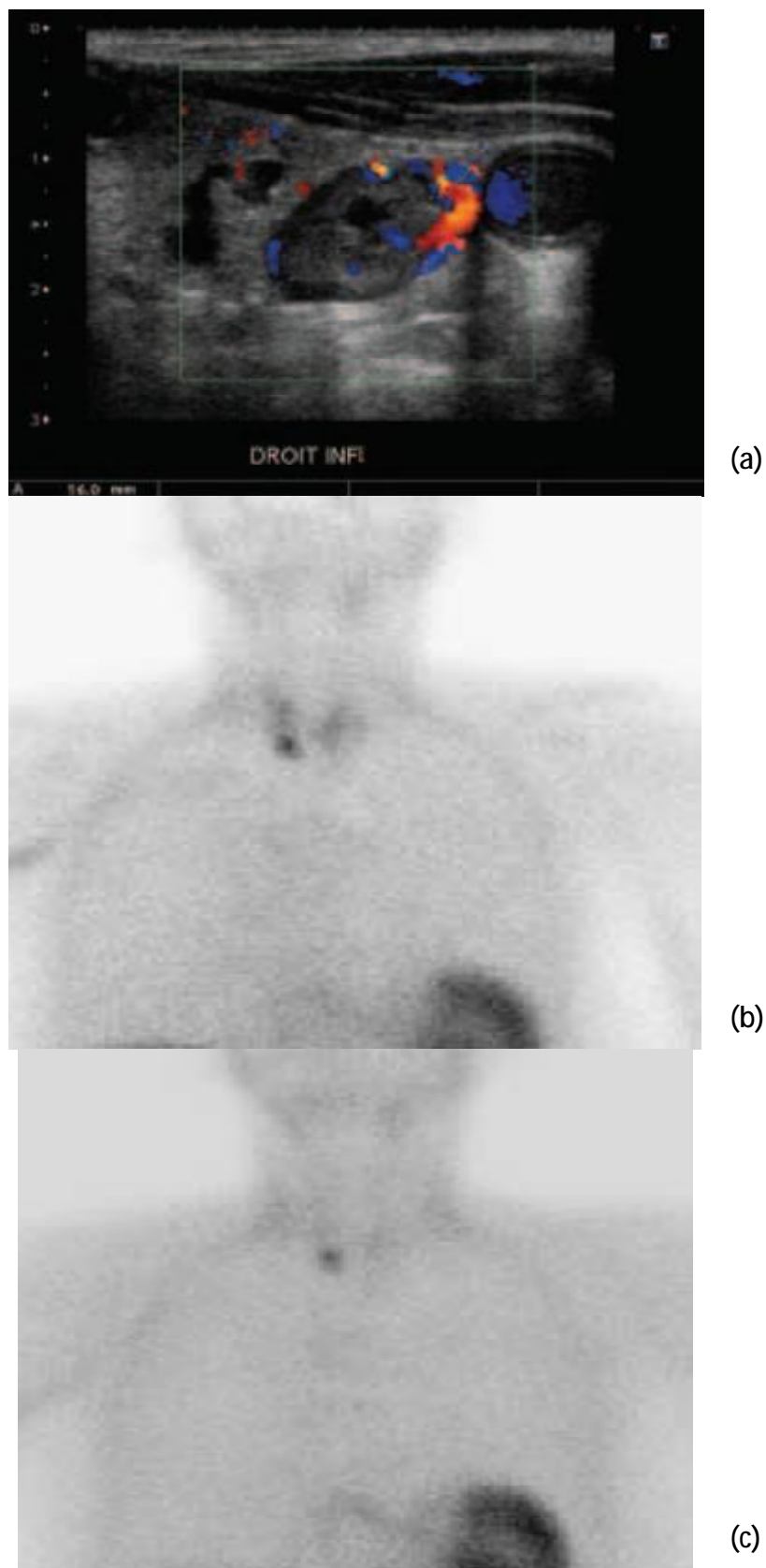


Figure 22 [91]: Couplage échographie-scintigraphie montrant un adénome P3 droit.

(a) Échographie : coupe transversale au pôle inférieur du lobe droit. Cette lésion kystisée est de forme ovale, sa partie solide est hypoéchogène et elle est bien vascularisée. La séparation avec la thyroïde est difficile à voir et il existe des nodules thyroïdiens.

(b) Scintigraphie, cliché précoce, qui montre un foyer inférieur droit intense.

(c) Scintigraphie, cliché tardif : le contraste du foyer y est renforcé : la scintigraphie confirme qu'il s'agit bien d'un adénome P3 droit.

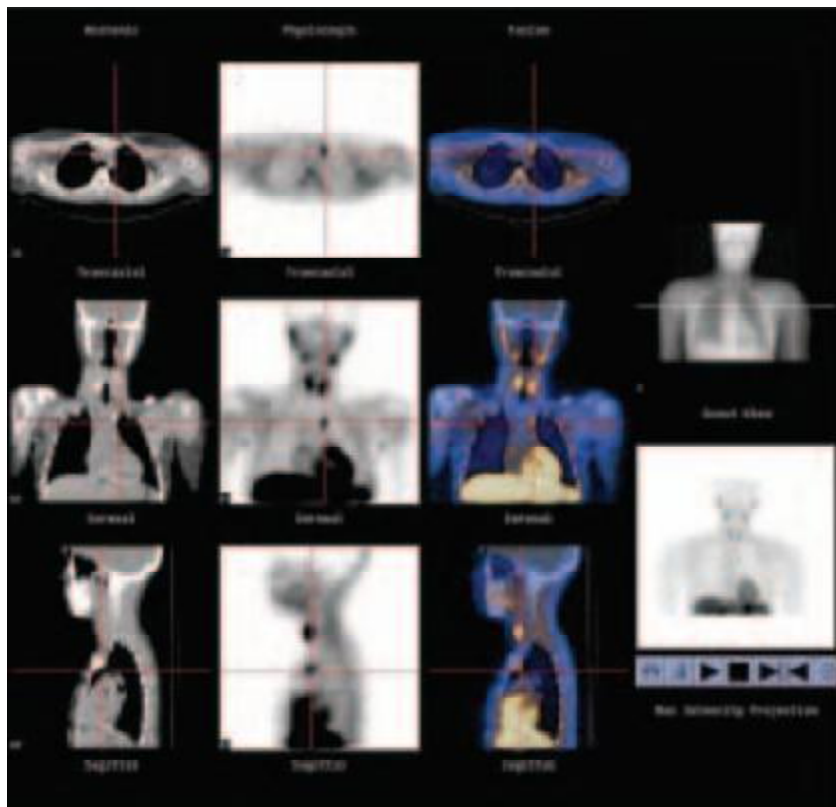


Figure 23 [91] : Tomoscintigraphie couplée au scanner X montrant un adénome parathyroïdien médiastinal (P3 gauche).

SPECT-CT : la triangulation montre les trois plans de coupe passant par l'adénome, qui est bien situé, sur l'image de fusion, dans le médiastin antérosupérieur, à gauche de la ligne médiane, derrière le manubrium.

2.1.4 Tomodensitométrie (TDM) [95]:

Il s'agit d'un examen de deuxième intention. Des coupes jointives de 5 mm d'épaisseur depuis l'os hyoïde jusqu'à la bifurcation trachéale sont effectuées après injection de produit de contraste iodé par voie veineuse. La lésion est en général solide, homogène et rehaussée de façon variable par l'injection de produit de contraste iodé.

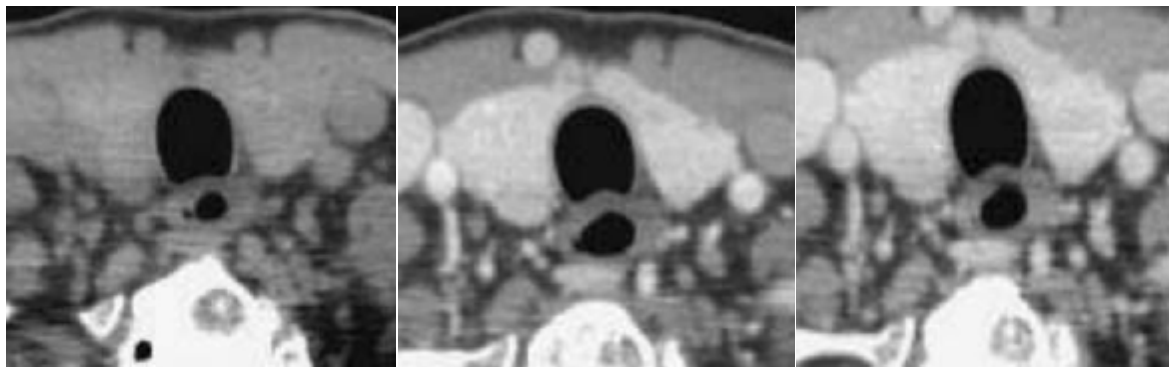
La sensibilité et la spécificité de la TDM sont respectivement d'environ 70 et 90 %, meilleures que celles de l'échographie.

L'inconvénient est de saturer l'organisme en iode, un délai de 6 à 8 semaines étant alors ensuite nécessaire avant de pouvoir pratiquer une scintigraphie à base d'iode. D'autre part, l'examen TDM comporte de nombreux artefacts liés à la respiration, à la déglutition, à la brièveté du cou, à la largeur des épaules, aux clips chirurgicaux éventuels et à la fibrose postopératoire.

L'absence de graisse, les sinuosités des vaisseaux sont également sources d'erreurs. Un accollement à la paroi oesophagienne ou une pathologie thyroïdienne associée peuvent rendre le diagnostic encore plus difficile.

Le scanner en mode hélicoïdal offre la possibilité de réaliser une exploration complète de la région cervicothoracique au cours d'une apnée améliorant ainsi la résolution spatiale. Cette méthode permet d'obtenir une meilleure visualisation des vaisseaux et une reconstruction multiplans. L'incrément peut être modifié après l'examen, tous les 2 ou 3 mm, pour favoriser la détection de l'adénome.

Dans notre série, le scanner cervico-thoracique a été réalisé chez neuf patients (33%), sa sensibilité était de 100%.



(a)

(b)

(c)

Figure 24 [96]: Images scannographiques montrant un adénome parathyroïdien rétro-oesophagien.

(a) Sans injection, l'adénome n'est pas distinguable de l'oesophage. Sa densité est de 50 UH.

(b) 45 secondes après injection, l'adénome se rehausse fortement et se distingue nettement de l'oesophage, en arrière duquel il est situé. Sa densité est mesurée à 140 UH.

(c) 70 secondes après injection, l'adénome reste hypervascularisé, mais sa densité, mesurée à 110 UH, baisse.

2.1.5 Imagerie par résonance magnétique (IRM) [97] :

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

Les séquences injectées en saturation de graisse n'apportent pas d'élément déterminant montrant un rehaussement de la lésion. Les ganglions ont le même aspect (fig 22).

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

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une IRM.

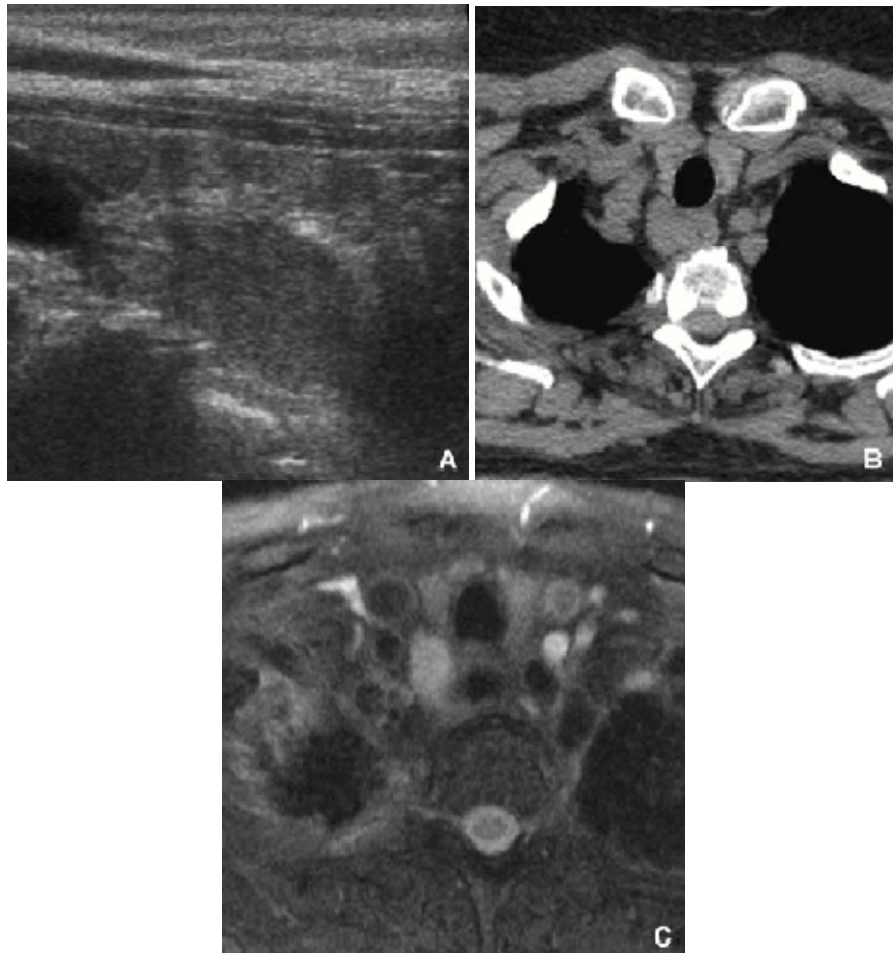


Figure 25 [97] : (A) L'échographie, (B) le scanner sans injection, (C) l'IRM en pondération T2 montrent une image postérieure droite en ectopie latéro-oesophagienne correspondant à un adénome supérieur en ectopie basse.

2.2 Méthodes d'exploration invasives :

2.2.1 Cathétérisme veineux étagé avec dosage immédiat de PTH [98] :

Imagerie biologique:

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

Technique :

Les prélèvements de sang (sur tube EDTA, pour une meilleure conservation de la PTH) sont réalisés, après désinfection cutanée et anesthésie locale. Un cathétérisme cervicothoracique permet d'obtenir 15 à 20 prélèvements dans les veines jugulaires internes droite et gauche, du tronc brachiocéphalique (TBC) droit et gauche, des veines sous-clavières droite et gauche, et de la veine cave supérieure et inférieure jusqu'au niveau hépatique. À la fin de l'examen, la PTH est dosée immédiatement dans le plasma sur un automate d'immunoanalyse à délai de réponse court (environ 20-40 mn) et les résultats portés sur un schéma veineux, ou mieux sur le veinogramme du patient réalisé pendant le cathétérisme. La qualité des informations dépend de la précision du schéma de prélèvements, en particulier du point de déversement des veines thyroïdiennes inférieures qui présentent des variations anatomiques spécifiques à chaque patient, d'autant que le patient multi-opéré possède un réseau veineux remanié. En pratique, il est plus délicat d'aborder les veines thyroïdiennes inférieures, pour réaliser un cathétérisme hypersélectif, qui a l'avantage de localiser plus précisément le foyer, mais qui comporte davantage de risque veineux.

Indications :

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

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

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

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

2.2.2 Artériographie [95] :

L'exploration artériographique comporte un cathétérisme sélectif des branches nourricières. Une glande parathyroïde normale n'est pas visible au cours d'une artériographie, seul l'adénome ou l'hyperplasie donnent un blush persistant au temps veineux.

La sensibilité de l'artériographie varie de 60 à 75 %. L'angiographie numérisée par voie artérielle apparaît plus sensible, avec une meilleure résolution.

L'artériographie ne comporte plus guère d'indications compte tenu de son caractère invasif.

Un article récent décrit cependant une nouvelle méthode qui consiste à réaliser les prélèvements veineux dans la veine cave supérieure en dessous de la confluence des troncs innominés pour recherche des gradients de PTH après une artériographie parathyroïdienne sélective et une injection de produit de contraste ionique dans les artères mammaire interne et thyroïdiennes supérieure et inférieure. Le produit de contraste stimulerait le largage de PTH, permettant ainsi de localiser l'adénome.

L'artériographie peut être également utilisée comme méthode thérapeutique chez un patient très âgé en cas d'adénome médiastinal ou de contre-indication chirurgicale. Le traitement des adénomes par voie endovasculaire nécessite un cathétérisme bloqué dans le pédicule nourricier avec injection d'une certaine quantité de produit de contraste isolé qui produit un infarcissement de la glande.

L'artériographie est de réalisation difficile chez un sujet âgé et comporte des risques lorsque l'artère spinale antérieure naît du tronc thyrocervical.

F. Formes cliniques:

1. HPTP asymptomatique [99] :

Les formes asymptomatiques sont définies par l'absence de complication fracturaire, de lithiase et de myopathie. Ces formes représentent 80 % des cas d'HPTP. C'est autour de ces formes que les controverses sont les plus âpres pour la décision chirurgicale. Cependant, l'existence d'anomalies biologiques importantes, une ostéoporose, l'âge jeune ou des modifications significatives dans le suivi exposant à des risques de complications, font considérer ces sujets asymptomatiques comme à risque, justifiant d'une chirurgie. Le National Institute of Health, en 1991, a proposé des critères d'indication de chirurgie pour les sujets asymptomatiques qui ont évolué en 2002 et 2009 (Tableau 5). La première évolution notée dans les dernières recommandations est le degré d'hypercalcémie, la deuxième concerne le seuil de DMO à $-2,5$ T score pour au moins un site : rachis, fémur ou radius distal et l'ajout d'antécédents de fractures par fragilité. La troisième modification concerne la clairance de créatinine : si elle est inférieure à 60 ml/min l'indication opératoire est portée car non seulement la diminution de la fonction rénale influence l'élévation de la sécrétion parathyroïdienne mais elle pourrait également aggraver l'ostéoporose après ajustement par l'âge et le taux de PTH. Le dernier facteur retenu dans les trois consensus est l'âge inférieur à 50 ans qui expose du fait de la longévité à un risque de progression de la maladie plus important. Ces critères vont donc être appliqués largement en particulier en présence d'une ostéoporose chez qui le bilan biologique comportant un dosage de calcémie et de PTH va faire porter le diagnostic.

Tableau 5 : Comparaisons des anciennes et des nouvelles recommandations pour indiquer la chirurgie dans l'hyperparathyroïdie primitive (HPTP) asymptomatique.

	Recommandations 1990	Recommandations 2002	Recommandations 2009
Ca S au-dessus des normes supérieures.	0,25 à 0,40 mmol/L	0,25 mmol/L Ca corrigé	0,25 mmol/L Ca corrigé
Ca U en mg/24 h.	> 400	> 400	Calciurie non retenue
Clairance de la créatinine.	Diminution de 30 %	Diminution de 30 %	< 60 mL/min
Densité minérale osseuse	Z score < -2 (poignet)	T score < -2,5 rachis, hanche, poignet	T score < -2,5 rachis, hanche, poignet et/ou fracture par fragilité dans les antécédents
Age (ans)	<50	<50	<50

Ca S : calcémie ; Ca U : calciurie des 24 heures.

2. HPTP normocalcémique :

L'HPT normocalcémique est une entité nouvelle dont l'évolution naturelle a encore été peu étudiée. La fréquence d'ostéoporose densitométrique ou même fracturaire paraît être accrue dans cette entité, tandis que certains patients vont progresser vers la forme plus classique d'HPT hypercalcémique. La confirmation du diagnostic d'HPT normocalcémique implique d'avoir exclu un déficit en vitamine D, une insuffisance rénale ou une malabsorption [100].

3. HPTP et grossesse:

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

Le diagnostic est le plus souvent fortuit car les signes cliniques sont fréquemment mineurs (fatigue, vomissements, syndrome polyuropolydipsique modéré, dépression), confondus avec les signes sympathiques de la grossesse. Le diagnostic biologique est rendu difficile du fait de l'hypoalbuminémie induite par la grossesse qui peut masquer l'hypercalcémie maternelle. Une fois le diagnostic biologique établi, seules l'échographie et l'IRM cervicales qui peuvent être réalisées. Le diagnostic peut aussi être posé rétrospectivement à l'occasion de convulsions du nouveau né secondaires à une hypocalcémie profonde par mise au repos des parathyroïdes foetales au cours de la grossesse et à l'impossibilité pour le fœtus de mobiliser ses réserves osseuses après la naissance lors de l'interruption brutale des apports calciques maternels [101].

La morbidité et la mortalité de cette association est majeure tant pour la mère que pour le fœtus avec des risques importants d'avortements, de retard de croissance intra-utérin, d'éclampsie, de mort foetale in utero, de tétanie néo-natale et de pancréatite. En l'absence de traitement le taux de grossesse avec une complication majeure est estimé à plus de 50% [102].

En cas de diagnostic pendant la grossesse, le traitement de référence est l'intervention chirurgicale au deuxième trimestre même si la femme est asymptomatique. Dans ce contexte, si l'adénome est bien localisé, il est possible d'envisager une chirurgie sous anesthésie locale. Si cette chirurgie est refusée ou n'est pas possible, il semble possible de contrôler l'hypercalcémie maternelle par un traitement médical, mais cela ne met pas à l'abri des complications néonatales.

4. HPTP néonatale:

Le tableau clinique peut prendre toutes les formes. De la forme légère presque asymptomatique à la forme sévère avec hypotonie musculaire, anorexie, constipation, déformation du squelette et fractures spontanées [103].

5. HPTP et la carence en vit D [104]:

La vitamine D joue un rôle essentiel dans de nombreux processus métaboliques, dont le mieux connu est la régulation du métabolisme du calcium. Vitamine liposoluble, elle n'est présente que dans un éventail restreint d'aliments naturels. Chez l'homme elle est produite par la conversion cutanée du cholestérol lors de l'exposition aux rayons UVb. Le déficit en vitamine D est courant dans l'ensemble du monde, en rapport avec l'insuffisance des apports, la méfiance vis-à-vis des UV, la sédentarité, le vieillissement de la population.

L'hyperparathyroïdie primaire est également courante, en particulier chez les sujets âgés. Le taux abaissé de 25-OH vitamine D (25-OH D), souvent observé au cours d'une HPT1, peut résulter notamment de la conversion en 1,25-OH D sous l'effet de l'excès de parathormone (PTH). Ce taux abaissé de 25-OH D au cours d'une HPTP peu ou pas hypercalcémique peut rendre le diagnostic délicat avec un hyperparathyroïdie secondaire lié à une carence vitaminique. Certaines études suggèrent que ce déficit est susceptible d'aggraver les signes de l'HPTP en stimulant la croissance de l'adénome, en élevant le taux de PTH et en aggravant le risque fracturaire par rapport aux sujets porteurs d'une HPTP sans déficit vitaminique D. Des essais de supplémentation à bonne dose ont été conduits en pré-opératoire ou chez des sujets non opérés, avec des résultats satisfaisants dans l'ensemble, et sans provoquer d'hypercalcémie significative. En pratique, la correction d'un déficit en vitamine D chez les sujets porteurs d'une HPTP est essentielle à tous les stades de la prise en charge de l'adénome parathyroïdien.

6. HPTP familiales :

Dans 90 à 95% des cas, l'hyperparathyroïdie primaire est sporadique, liée à un adénome parathyroïdien unique, et le traitement chirurgical permet d'en assurer la guérison définitive. À l'inverse, dans 5 à 10% des cas, l'hyperparathyroïdie primaire survient dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique [105] :

§ Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1).

§ Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM2A).

§ Syndrome d'hyperparathyroïdie familiale (HyperParaThyroidism Jaw Tumorsyndrome [HPT-JT]).

§ Hyperparathyroïdie familiale isolée (Familial Isolated HyperParathyroidism [FIHP]).

§ Hypercalcémie familiale hypocalciurique (Familial Hypocalciuric Hypercalcemia [FHH]).

6.1 La NEM1 :

La Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (syndrome de Wermer) est une affection caractérisée par l'association chez un même patient d'au moins deux des cinq atteintes majeures suivantes: hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie multiglandulaire asymétrique (95-100%), tumeur endocrine duodéno pancréatique (30-75%), adénome hypophysaire (15-65%), hyperplasie ou tumeur corticosurrénalienne (environ 40%), tumeur endocrine thymique ou bronchique (5 à 10%). Des atteintes mineures extraendocriniennes peuvent compléter le tableau clinique: lésions cutanées diverses (lipomes, angiofibromes, lentigines, nævi, mélanomes, etc.), lésions du système nerveux central (méningiomes, épendymomes, etc.), rares tumeurs viscérales (léiomyomes, myosarcomes, etc.) [105].

Les critères diagnostiques de la NEM1 sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 [105]: Critères diagnostiques de la NEM1 (Conférence de consensus, Gubbio 1999).

Le diagnostic de NEM1 est retenu si au moins deux des critères suivants sont présents :
1- Hyperparathyroïdie primaire avec hyperplasie pluriglandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée.
2- Tumeurs endocrines duodéno pancréatiques fonctionnelles (gastrinome, insulinome, glucagonome, autres sécrétions rares) ou non fonctionnelles, tumeurs multisécrétantes avec ou sans signes fonctionnels ou expression hormonale immunohistochimique.
3- Tumeurs de l'antéhypophyse fonctionnelles (GH, PRL, ACTH, etc.) ou non fonctionnelles ou avec profil multisécrétoire.
4- Tumeurs endocrines de la corticosurrénale avec ou non hyperplasie, fonctionnelles ou non fonctionnelles.
5- Tumeur endocrine thymique ou bronchique.
6- Un apparenté au premier degré atteint d'au moins une des lésions cardinales (de 1 à 5).

La prévalence de la NEM1 est diversement évaluée : entre 1/40 000 et 1/20 000. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance très élevée, estimée à 45% à 30 ans, 82% à 50 ans et 96% à 70 ans. L'hyperparathyroïdie primaire est au premier plan du tableau clinique. Elle est souvent inaugurale et parfois l'unique manifestation de la maladie. Elle peut être cliniquement asymptomatique ou compliquée de lithiases rénales ou d'ostéoporose. L'atteinte parathyroïdienne survient chez 90 à 100% des sujets présentant une prédisposition génétique à la NEM1. La pénétrance est très faible avant l'âge de 15 ans et maximale dans la sixième décennie [105].

L'enquête génétique consiste en une évaluation du caractère héréditaire de la maladie dans une famille donnée par l'anamnèse précise du collatéraux du

propositus. L'enquête clinicogénétique, parfois délicate, reste malgré tout l'élément clé du diagnostic syndromique, et aucune étude moléculaire ne saurait être envisagée sans un minimum d'informations sémiologiques sur le propositus et les collatéraux du premier et du second degré [106].

Lors de la prise en charge initiale de la famille d'un patient atteint de NEM1 pour lequel la mutation du gène NEM1 n'est pas (encore) connue, des bilans lésionnels complets peuvent être réalisés chez les collatéraux au premier degré de ces patients NEM1, afin de définir le caractère familial ou non de la maladie [106].

En l'absence de suspicion clinique de NEM1, seule la mesure de la calcémie, couplée au dosage de la parathormone (PTH) est proposée à titre systématique [106].

Chez les patients génétiquement à risque ou en cas de forte suspicion clinique de NEM1, le bilan métabolique et hormonal comporte, le plus souvent [106]:

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

6.2 La NEM2A :

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (syndrome de Sipple) est une affection de transmission autosomique dominante associant diversement trois atteintes endocrines majeures: carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), phéochromocytome et hyperparathyroïdie primaire. À l'inverse, dans la NEM2B (syndrome de Gorlin), on ne retrouve pas l'atteinte parathyroïdienne. L'hyperparathyroïdie primaire est retrouvée chez 20 à 30% des patients atteints de NEM2A.

Elle est le plus souvent asymptomatique, ou parfois à l'origine d'une hypercalciurie et de lithiases rénales. L'atteinte parathyroïdienne est rarement révélatrice de la maladie. Il existe pratiquement toujours, antérieurement ou concomitamment, une atteinte des cellules C thyroïdiennes, marquée au minimum par l'élévation de la calcitonine. Histologiquement, il peut s'agir d'adénomes parathyroïdiens ou d'hyperplasies parathyroïdiennes, uni- ou multiglandulaires. Le traitement est chirurgical : exérèse de la ou des glandes parathyroïdiennes adénomateuses ou hyperplasiques.

L'incidence de l'hyperparathyroïdie est plus élevée chez les patients NEM2A présentant une mutation au codon 634 (exon 11). La transmission est autosomique dominante. Dans 95% des cas, la mutation est héritée de l'un des parents; dans 5% des cas, il s'agit d'une mutation de novo.

L'enquête génétique familiale est primordiale et permet d'identifier les sujets présentant la mutation et pour lesquels une chirurgie prophylactique du carcinome médullaire de la thyroïde est indiquée [105].

6.3 Hyperparathyroïdism Jaw Tumor :

Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale, Jaw Tumor, est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs, de transmission autosomique dominante, à forte pénétrance. Le tableau clinique associe diversement une hyperparathyroïdie primaire, des tumeurs osseuses maxillo-mandibulaires, des tumeurs rénales, des tumeurs utérines, etc.

L'hyperparathyroïdie primaire est présente chez 90% des sujets porteurs de la mutation et est en règle générale la première manifestation de la maladie. Elle survient entre la troisième et la quatrième décennie, parfois avant, dès l'adolescence.

Elle est responsable d'une hypercalcémie symptomatique, souvent sévère. Histologiquement, il s'agit d'une atteinte uni ou pluriglandulaire : adénome(s) parathyroïdien(s), avec souvent des adénomes kystiques, des adénomes atypiques et un risque accru de carcinomes parathyroïdiens (jusqu'à 15%, selon les séries). La récurrence est fréquente et une transformation néoplasique secondaire est possible. Le traitement de l'hyperparathyroïdie est chirurgical [105].

6.4 Hypercalcémie familiale hypocalciurique:

L'hypercalcémie familiale hypocalciurique résulte d'une mutation hétérozygote inactivatrice du récepteur sensible au calcium. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance complète mais une expressivité variable.

Le profil biologique associe typiquement une hypercalcémie, une hypophosphorémie et une hypocalciurie, tandis que l'hormone parathyroïdienne (PTH) est modérément élevée ou normale mais inappropriée à l'hypercalcémie. Le rapport de la clairance du calcium sur la clairance de la créatinine est théoriquement inférieur à 0,01. Cependant, dans certains cas, la calciurie peut être normale, voire augmentée.

Le diagnostic est souvent fortuit, lors de la découverte d'une hypercalcémie modérée et, en règle générale, asymptomatique. Dans la plupart des cas, la calcémie n'excède pas de plus de 10% la limite supérieure de la normale.

La transmission est autosomique dominante et le diagnostic est facilité par la mise en évidence d'autres cas d'hypercalcémie modérée chez les apparentés. La mise en évidence d'une mutation du CASR contribue au diagnostic et, à l'inverse, une enquête génétique négative ne permet pas d'exclure le diagnostic, la mutation pouvant ne pas être mise en évidence par les techniques usuelles. La responsabilité d'un autre gène de susceptibilité a également été évoquée dans certaines familles. Il s'agit d'une situation bénigne et l'abstention thérapeutique est de règle. Les mutations homozygotes inactivatrices du récepteur sensible au calcium sont responsables d'hypercalcémies néonatales sévères. L'hypercalcémie est diagnostiquée dans les six premiers mois de vie, elle est sévère, symptomatique, peut mettre en jeu le pronostic vital et requiert une parathyroïdectomie totale en urgence [105].

7. Carcinome parathyroïdien :

Il s'agit d'une présentation rare de l'hyperparathyroïdie primaire, représentant moins de 1 % des cas [107], qui doit être évoquée devant une présentation clinicobiologique sévère. Le sex-ratio est de 1.

L'hypercalcémie est fréquemment symptomatique, les signes ostéoarticulaires (douleurs, chondrocalcinose, ostéoporose, tumeurs brunes), digestifs (épigastralgies, ulcère, constipation, douleurs abdominales et pancréatites) et rénaux (néphrocalcinose, lithiase ou insuffisance rénale) sont fréquents, et on peut voir des manifestations cardiovasculaires (hypertension artérielle, troubles du rythme). La tumeur peut être palpable, plus ou moins associée à une paralysie récurrentielle ou des adénopathies. La calcémie est très élevée, fréquemment

supérieure à 3,5 mmol/L, ainsi que la parathormonémie, en moyenne 5 à 10 fois la normale, mais il n'existe pas de valeur seuil permettant d'affirmer le diagnostic.

De même, il n'existe pas de caractéristiques échographiques pathognomoniques, et la cytoponction est déconseillée en cas de suspicion de carcinome pour éviter une dissémination métastatique sur le trajet de ponction [108].

Le traitement est chirurgical, avec résection en bloc de la tumeur et du lobe thyroïdien homolatéral, associé à un curage médiastinorécurrentiel homolatéral, plus ou moins un curage latérocervical, il est donc souhaitable que le diagnostic soit évoqué en préopératoire pour permettre une chirurgie adaptée. La chimiothérapie n'est pas efficace, la place de la radiothérapie reste controversée [109]. Le risque de récurrence locale ou métastatique est de 30 à 70 % et la survie à 5 ans, de 50 à 80 % [110].

G. Diagnostic différentiel :

1. Les autres causes de l'hypercalcémie:

1.1 Hypercalcémie des affections malignes (Tableau 7):

Après l'HPTP, les néoplasies constituent la seconde cause d'une hypercalcémie. Cette dernière est constatée dans 5% des cancers [111]. Elles se différencient facilement des HPTP par les valeurs basses de la PTH plasmatique.

Le myélome multiple est responsable de 10% de l'ensemble des hypercalcémies malignes. Toutes les formes de lymphomes ou de leucémies peuvent induire une hypercalcémie. Parmi les tumeurs solides ce sont les cancers du poumon, du sein, du rein et du tractus digestif qui sont le plus souvent responsables d'une hypercalcémie [112]. Dans la majorité des cas l'hypercalcémie est due à la production par les cellules tumorales, d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH: le PTHrp.

Le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique qui est reflétée par l'hypercalcémie et l'augmentation de la calciurie. Cette hypercalcémie freine la synthèse du 1,25-(OH) 2-D, alors que celle-ci est augmentée par l'HPTP, et la phosphorémie est normale [111].

Tableau 7 : Les hypercalcémies de cause 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>

1.2 Endocrinopathies [113]:

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.

1.3 Maladies granulomateuses [113]:

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.

1.4 Intoxication à la vitamine D [113]:

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.

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 [113].

1.6 Immobilisation ou apesanteur 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 para- ou de tétraplégie [113].

1.7 Traitement par le lithium :

Le lithium stimule in vitro la prolifération de cellules parathyroïdiennes ainsi que la synthèse de PTH par des cellules parathyroïdiennes adénocarcinomateuses ou hyperplasiques. Chez certains malades traités par du lithium au long cours, on retrouve une hypercalcémie associée à des taux élevés de PTH. De plus, des traitements de courte durée peuvent démasquer une hyperparathyroïdie primitive préexistante qu'il faut toujours rechercher dans ce cadre [113].

2. Les hyperparathyroïdies secondaires :

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPS) se définit par une augmentation de la parathormone compensatoire avec habituellement une calcémie basse ou normale basse. Il s'agit d'une situation fréquemment rencontrée dans la population générale et au cours de multiples pathologies comme l'ostéoporose postménopausique. En dehors de l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance en vitamine D et les antirésorbeurs puissants (bisphosphonates oraux et parentéraux et le dénosumab) en sont les causes les plus fréquentes. Des examens complémentaires sont indispensables pour discriminer entre les différents diagnostics différentiels et assurer sa normalisation au long cours. L'absence de correction de cette hyperparathyroïdie secondaire préalable diminue l'efficacité des bisphosphonates oraux [114].

3. Les hyperparathyroïdies tertiaires :

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.

III. TRAITEMENT :

A. BUTS :

L'objectif du traitement est de guérir la maladie, de prévenir les complications et d'éviter les récurrences.

B. MOYENS :

1. Traitement médical :

Il existe deux approches de traitement médical :

- Ø La première lutte contre l'ostéoporose de l'hyperparathyroïdie, en utilisant des inhibiteurs de la résorption osseuse, oestrogènes ou selective estrogen receptor modulators (SERM), et bisphosphonates.
- Ø La seconde est à visée étiologique et tente d'abaisser la sécrétion de la PTH par l'utilisation de calcimimétiques ou bien de neutraliser cette hormone par l'immunisation anti-PTH [113].

1.1 Traitement de l'hypercalcémie :

1.1.1 Mesures générales :

- Réhydratation

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

surveillance hémodynamique et de la diurèse est nécessaire chez les malades fragiles afin d'éviter une surcharge volémique [113].

- 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 Henle. Ils présentent, de plus, l'avantage d'éviter une surcharge hydrosodée chez le sujet âgé ou lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque. La surveillance des pertes hydriques et électrolytiques urinaires ainsi que de l'ionogramme sanguin permet les compensations régulières en particulier en potassium, lorsque les doses utilisées sont importantes (100 mg de furosémide ou 2 mg de bumétanide toutes les heures ou toutes les 2 h) [113].

1.1.2 Traitements spécifiques :

Inhibition de la résorption osseuse [113] 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.

- Plicamycine

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.

- Biphosphonates

Ce sont des analogues des pyrophosphates, inhibiteurs naturels de la calcification que l'on retrouve dans le plasma et dans les urines et qui sont hydrolysés par les phosphatases. 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 biphosphonates de dernière génération ont prouvé leur efficacité dans le traitement aigu de l'hypercalcémie de l'HPTP, qui est corrigée après 1 à 2 jours, pour une durée de 2 à 4 semaines, le plus souvent.

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

Dans tous les cas, le traitement a été à l'origine d'une amélioration de la densité osseuse, prédominant au rachis lombaire (gain de 6,85 % à 8,6 %) à 2 ans. Les marqueurs de remodelage osseux ont été abaissés, tandis que calcémie, calciurie et PTH ont subi des modifications transitoires (diminution de la calcémie, élévation de la PTH) pour retrouver leurs valeurs basales à 2 ans [124].

- Calcitonine

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 de saumon 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.

1.2 Traitements à visée étiologique :

1.2.1 Calcimimétiques:

Les hyperparathyroïdies primaires conservent une rétrorégulation négative de la sécrétion de la PTH par la calcémie, qui est, toutefois, pathologique.

En effet, chez ces patients, seules des calcémies élevées inhibent (incomplètement) la PTH. En 1993, le mécanisme de l'action de la calcémie sur les parathyroïdes a été élucidé par la découverte du récepteur au calcium, situé sur la membrane plasmique des cellules parathyroïdiennes appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G [115]. L'étude de ces récepteurs a montré qu'ils sont diminués dans les cellules des adénomes et des hyperplasies parathyroïdiennes, par rapport aux cellules normales, ce qui pourrait expliquer la relative insensibilité au calcium des hyperparathyroïdies.

Au milieu des années 1990, on a découvert et synthétisé des substances qui miment l'action du calcium sur les parathyroïdes et que l'on nomma des calcimimétiques. Certains (type I) agissent même en l'absence de calcium, tandis que d'autres (type II) sont des activateurs allostériques du récepteur au calcium et augmentent sa sensibilité vis-à-vis de ce cation. Ces derniers appartiennent à la classe des phénylalkylamines et ils se lient sur une des sept boucles transmembranaires du récepteur, loin du site de liaison du calcium, qui se trouve sur la partie aminoterminal extracellulaire. Un de ces calcimimétiques (R-568),

administré en prise orale unique chez 20 femmes souffrant d'hyperparathyroïdie primaire, a provoqué une diminution dose-dépendante (4 mg à 160 mg) de la PTH plasmatique deux heures après la prise, durant 6 à 8 heures. La calcémie a diminué (et la calciurie augmenté) pour la dose la plus forte. Deux études plus récentes [116, 117] ont rapporté les résultats de l'utilisation d'un autre calcimimétique, le AMG-073 (ou cinacalcet) dans l'hyperparathyroïdie primaire, contre placebo.

La première concernait 22 patients (calcémies inférieures à 3,17 mmol/l) traités par des doses de 30 à 50 mg par jour (en deux prises orales) pendant 15 jours. La PTH a diminué de 50 % 2 à 4 heures après chaque prise et la calcémie a été normalisée en 24 heures, pour la durée du traitement. La tolérance a été très bonne.

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

Par ailleurs, le R-568 à la dose de 50 à 100 mg, quatre fois par jour, a été utilisé dans un cas de cancer parathyroïdien chez un homme de 78 ans. Le traitement a diminué le taux de PTH et la calcémie pendant toute la durée du traitement (2 ans) sans toutefois les normaliser.

En conclusion, les calcimimétiques semblent extrêmement prometteurs pour le contrôle de l'hypersécrétion de la PTH et de l'hypercalcémie dans l'hyperparathyroïdie primaire. Ils pourraient trouver leur place dans les échecs du traitement chirurgical et les très rares cas de cancer des parathyroïdes [115].

1.2.2 Immunothérapie anti-PTH :

Dans deux cas de cancer parathyroïdien avec hypercalcémie sévère et métastases pulmonaires, l'immunisation par des fragments de PTH bovine et humaine, mélangés à de la PTH humaine intacte et de l'adjuvant de Freund, a permis d'obtenir un taux élevé d'anticorps anti-PTH. Dans les deux cas, le taux de la PTH

sérique a été pratiquement normalisé, probablement par la formation de complexes immuns. La calcémie est aussi devenue presque normale dans un cas et normale dans l'autre avec un recul de 6 à 24 mois. Par ailleurs, cette immunothérapie s'est accompagnée d'une nette régression des métastases pulmonaires (de 39 à 71 %) dans le second cas [118, 119]. 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 :

œstrogènes et SERM :

Au début des années 1970, les oestrogènes, à doses relativement importantes (50 µg d'éthinyl-oestradiol ou 1,25 mg d'oestrogènes conjugués par jour), avaient démontré leur efficacité pour améliorer l'hypercalcémie dans les cas d'hyperparathyroïdie chez les femmes ménopausées [120, 121].

Il s'agit là d'un groupe de patients chez qui l'hyperparathyroïdie est la plus fréquente. Par la suite, ce type d'étude a été relativement délaissé, mais, récemment, un travail contrôlé contre placebo a repris le sujet [122].

Le traitement comportait 0,625 mg par jour d'oestrogènes conjugués et 5 mg par jour d'acétate de médroxyprogestérone pendant 4 ans. Le bénéfice osseux a été notable, avec une augmentation de 7,5 % pour la colonne lombaire, 7,4 % pour le col fémoral, 8,2 % pour le trochanter et 7 % pour le radius, à la quatrième année, par rapport au groupe placebo.

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

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

Les SERM sont des analogues de l'oestradiol qui possèdent des propriétés antagonistes ou agonistes, selon les tissus.

Les prototypes sont le tamoxifène et le raloxifène, 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 [123] 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.

Dans notre série, tous les patientes qui présentaient une hypercalcémie (78%) avaient reçus un traitement hypocalcémiant à base de réhydratation et furosémide. Par ailleurs, aucun patient n'avait reçu de traitements à visée osseuse ou à visée étiologique.

2. Traitement chirurgical :

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'HPTP, efficace et rarement compliquée dans les mains d'un chirurgien entraîné. Elle est indiquée en cas d'HPTP symptomatique, mais sa place est toujours discutée dans les formes asymptomatiques [126].

2.1 Installation et anesthésie:

Le patient est installé en décubitus dorsal, l'intervention est menée sous anesthésie générale avec intubation oro- ou nasotrachéale et assistance ventilatoire; en cas de contre-indication à l'anesthésie générale, il est envisageable de réaliser

une cervicotomie sous anesthésie locale. Un billot transversal est placé sous les épaules, de manière à défléchir le cou, alors que la tête sera discrètement surélevée par un anneau en caoutchouc. Le premier aide fait face au chirurgien et le second se met à la tête de l'opéré. L'instrumentation nécessaire est celle utilisée pour toute chirurgie cervicale, complétée par un écarteur autostatique de Joll et une coagulation bipolaire.

Dans notre série, le traitement chirurgical a été réalisé sous anesthésie générale chez tous nos patients.

2.2 Voie d'abord :

Elle est choisie en fonction des données de l'imagerie et de la technique de la première cervicotomie. Si la glande pathologique laissée en place est parfaitement bien localisée, un abord unilatéral focalisé peut être réalisé. Dans tous les autres cas, il est conseillé d'effectuer une exploration cervicale bilatérale par une incision horizontale de Kocher. Si les remaniements cicatriciels ne permettent pas d'ouvrir la ligne médiane, l'abord doit être latéral (Le patient doit être informé des bénéfices et des risques de la réintervention).

2.2.1 Cervicotomie transversale classique :

Ø Incision et décollement cutané (fig 26) [128]

a. Tracé de l'incision :

L'incision, dite de cervicotomie horizontale basse, doit être tracée de façon très rigoureuse, environ 2 cm, ou un travers de doigt, au-dessus du relief de la tête des clavicules. Son dessin au crayon est indispensable afin de la réaliser aussi symétrique que possible. Transversalement, elle déborde de 1 à 2 cm, de chaque côté, sur le relief des muscles sterno-cléido-mastoïdiens.

Lorsqu'il existe un pli cutané, il est de bonne pratique de l'utiliser afin de diminuer encore la visibilité de la cicatrice à distance. Une erreur souvent réalisée

est de tracer cette incision trop bas, sur un cou en hyperextension, et qui se retrouverait ensuite chez le sujet en position debout en situation présternale. Dans le contexte particulier de la chirurgie des glandes parathyroïdes, l'incision mesure habituellement de 6 à 8 cm, elle sera d'autant plus large que l'on suspecte l'existence d'un goitre multinodulaire associé qu'il faudra relever pour avoir un jour suffisant sur les aires parathyroïdiennes que l'on doit explorer. La peau est incisée au bistouri froid, lame n° 21, qui traverse la peau et le tissu graisseux sous-cutané ; après mise en traction de la berge supérieure sur pince d'Allis, nous avons l'habitude de poursuivre le décollement sous-cutanéograsseux au bistouri électrique, utilisé en mode de coagulation et à puissance modérée (20 W). Latéralement, le bistouri électrique est également utilisé pour inciser sur environ 20 mm de chaque côté les bords internes des muscles peauciers du cou.

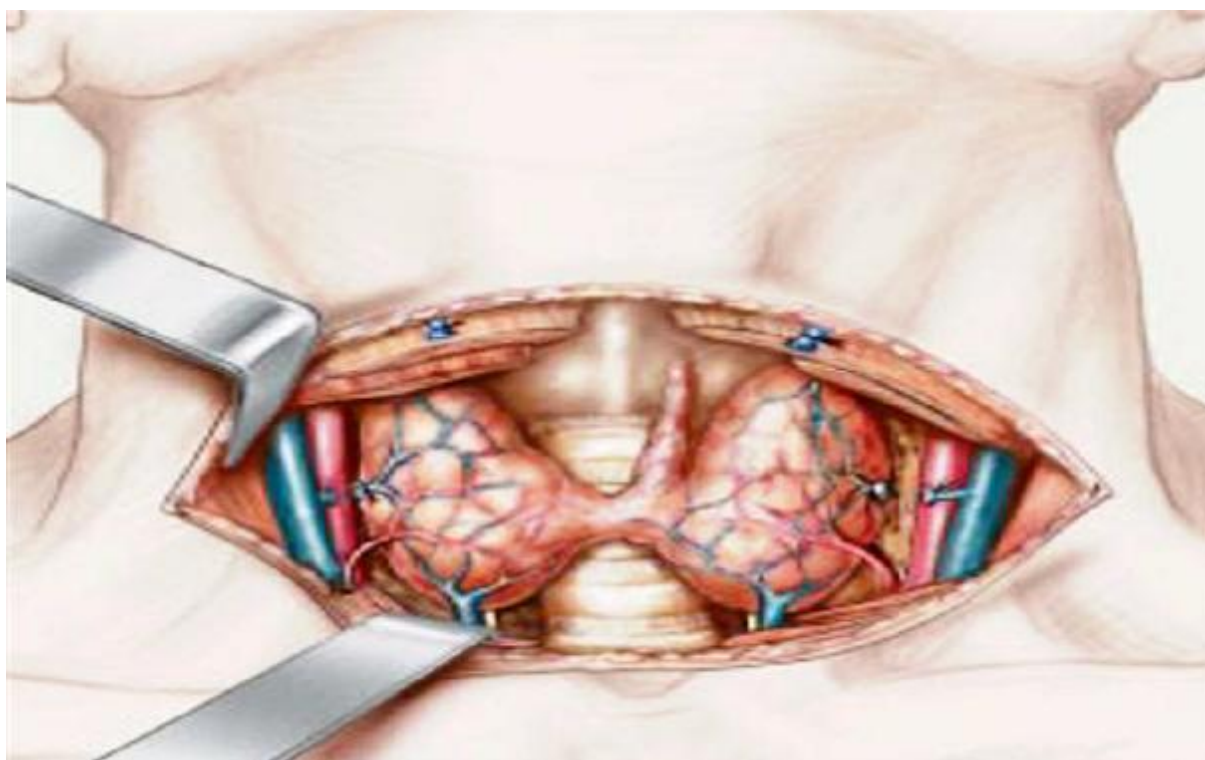


Figure 26: Cervicotomie transverse (voie d'abord avec section des muscles sous-hyôïdiens).

b. des lambeaux cutanéograsseux :

Le lambeau supérieur est relevé avec sa couche grasseuse en monobloc ; les veines jugulaires antérieures sont découvertes et laissées en place à la face superficielle des muscles soushyoïdiens ; ce décollement est mené jusqu'au bord supérieur du cartilage thyroïde. Le décollement du lambeau cutanéograsseux inférieur se fait dans le même plan, jusqu'au bord supérieur de la fourchette sternale.

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

Dans notre série, la voie d'abord était la cervicotomie de Kocher ou la cervicotomie transverse classique chez 100% de nos patients.

Ø Ouverture de la loge thyroïdienne (Fig.27, 28) [128]

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

d'écarteurs de Farabeuf qui sont positionnés l'un en dehors sur les muscles sous-hyoïdiens et l'autre en dedans sur le lobe thyroïdien ; entre les écarteurs, dans le fond du champ opératoire, on devine alors le paquet vasculaire jugulocarotidien. Au cours de cette progression, un seul élément anatomique vient habituellement barrer le passage, il s'agit de la veine thyroïdienne moyenne ou latérale qui sera sectionnée et ligaturée. À ce stade de l'intervention, le lobe thyroïdien peut le plus souvent être mobilisé et extériorisé, il n'est pas rare que le muscle sternothyroïdien vienne cravater la partie supérieure du lobe, masquant ainsi une partie de la loge ; il ne faut pas hésiter dans ces cas à sectionner, dans un but d'exposition, cet élément musculaire gracile et profond afin de baliser le mieux possible l'aire de dispersion des glandes parathyroïdes où va s'effectuer la recherche des glandes ; nous préconisons dans le même but un large effondrement du feutrage conjonctif qui recouvre le tronc artériel carotidien primitif, ce dernier est exposé sur toute la hauteur de la loge thyroïdienne et va représenter la limite latérale de la zone de recherche première des glandes parathyroïdes. Le tronc carotidien est également un repère extrêmement fiable pour la recherche du nerf récurrent (ce dernier abordant toujours la loge thyroïdienne à sa partie basse, après avoir croisé à sa face profonde le tronc artériel). Ces différents gestes nous amènent donc à exposer un espace où se dispersent, dans l'immense majorité des cas, les glandes parathyroïdes ; les balises de cet espace sont en dedans le lobe thyroïdien et l'axe aérodigestif représenté par la trachée et, derrière elle, l'œsophage, en dehors par le tronc artériel carotidien primitif doublé sur sa face antéroexterne par la veine jugulaire interne, en haut par l'artère thyroïdienne supérieure (Fig 29) ; en bas, la loge thyroïdienne est largement ouverte sur le médiastin antérosupérieur et la loge thymique.

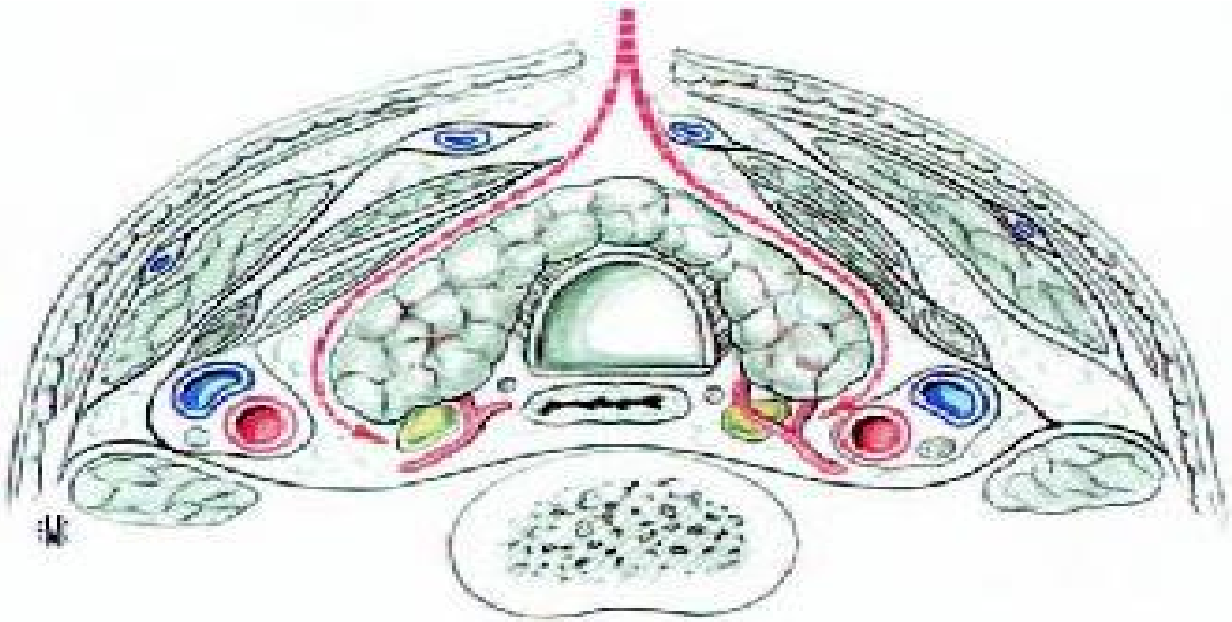


Figure 27 [128]: Ouverture de la loge thyroïdienne, coupe horizontale (les flèches montrent le plan de la dissection).

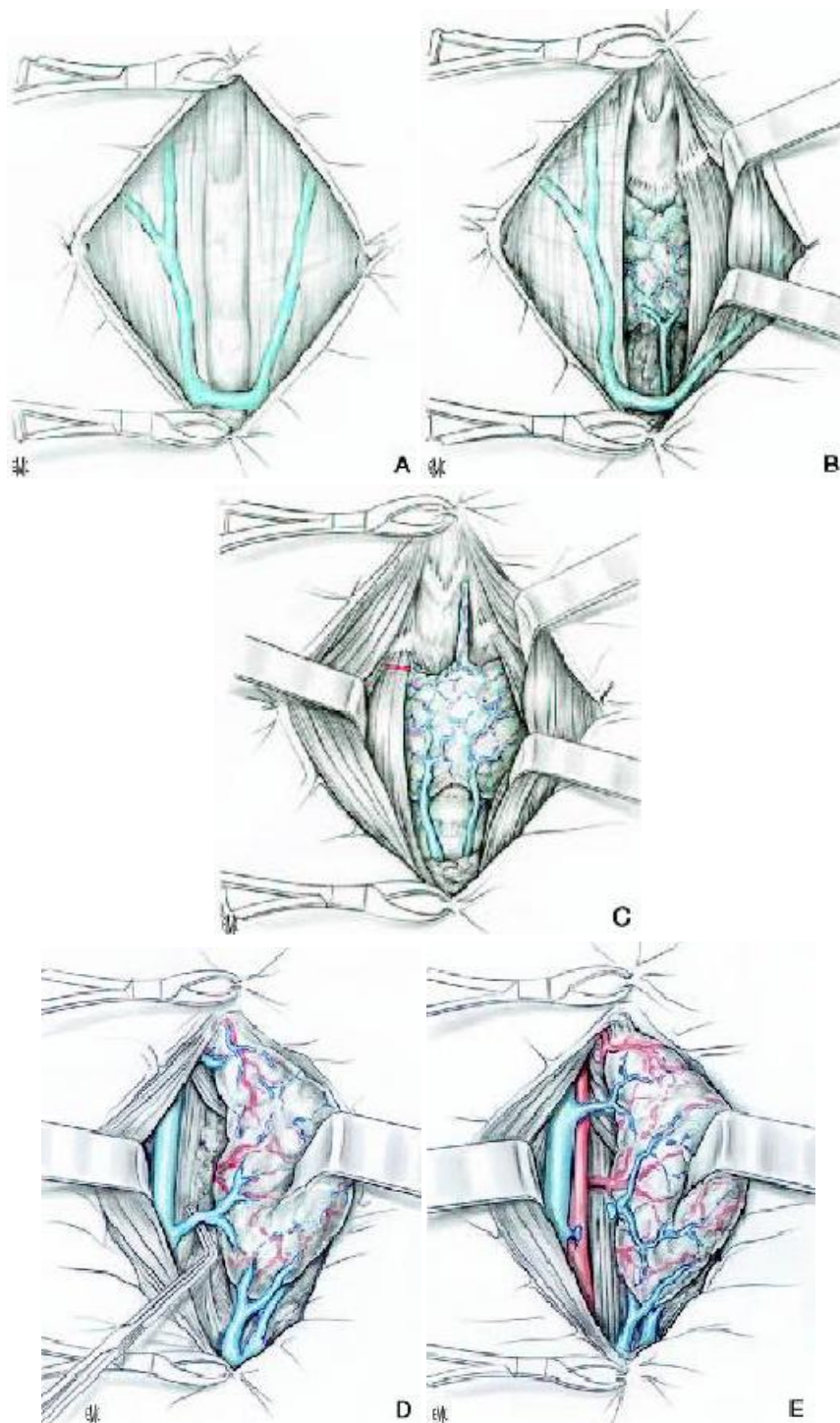


Figure 28 [128]: Ouverture de la loge thyroïdienne.

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

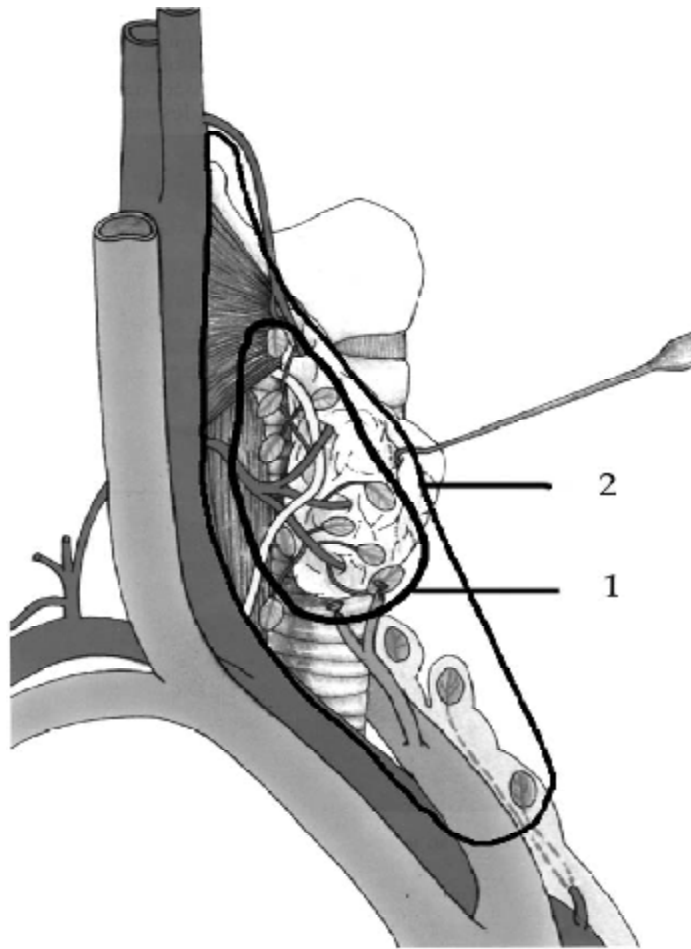


Figure 29 [128]: Aire de distribution des glandes parathyroïdes.

1 : aire de dispersion des glandes parathyroïdes en situation « normale » (incluant environ 80 % des glandes);

2 : aire de dispersion des glandes parathyroïdes en situation « normale » ou en situation d'ectopie non exceptionnelle ; c'est l'aire explorée de façon systématique par le chirurgien (environ 98 % des glandes normales et/ou pathologiques y seront retrouvées).

Ø L'exploration chirurgicale [128] :

La recherche des glandes parathyroïdes est indissociable de celle des autres éléments contenus dans la partie profonde de la loge thyroïdienne : le nerf récurrent et l'ATI.

Les autres éléments de la loge (ganglions lymphatiques, tissu graisseux, éléments veineux, corne thymique) sont importants à reconnaître pour les distinguer du tissu glandulaire parathyroïdien.

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 (parathyroïdes «thyroïdiennes»); Le trajet du nerf récurrent (parathyroïdes «récurrentielles»); et la loge thymique (parathyroïdes «thymiques») [128].

ü *Recherche des glandes parathyroïdes « thyroïdiennes » :*

Elle se fait sur la face postérieure du lobe thyroïdien après extériorisation.

Les glandes parathyroïdes pathologiques sont plus facilement reconnues 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, 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, le diagnostic d'adénome parathyroïdien. [128]

ü *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 cellulograsseux qui entoure le trajet du nerf récurrent, cette dissection

est balisée par la découverte et la reconnaissance de deux éléments anatomiques essentiels (ATI, nerf récurrent lui-même) [128]. A la partie basse, sous-artérielle, il est fréquent de retrouver une glande parathyroïde au bord postérieur du nerf venant se mouler sur elle et qui doit donc en être séparée avec beaucoup de précaution, il s'agit là d'un site privilégié pour les glandes parathyroïdes supérieures (P4) [128]. Lorsqu'elle est située à ce niveau la glande parathyroïde, le plus souvent une glande P3, se trouve à la face profonde du plan artériel, il faudra donc très progressivement l'accoucher et l'extérioriser [128]. La dissection de la partie supra-artérielle du trajet du récurrent se fait en dernier. Une glande parathyroïde supérieure (P4) est souvent retrouvée à ce niveau, se projetant à la face latérale du muscle constricteur inférieur du pharynx, représenté par son faisceau cric-pharyngien, au dessus et/ou en arrière de la pénétration du nerf récurrent [128].

ü *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. On isole d'éventuelles cornes thymiques, car c'est à leur contact que sont retrouvées les glandes parathyroïdes ectopiques les plus fréquentes. 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 [128].

ü *Les caractéristiques macroscopiques d'une glande parathyroïdienne pathologique [133] :*

Une glande pathologique devait présenter quatre critères :

- ✓ Une couleur différente du brun chamois caractéristique.
- ✓ Des dimensions dépassant 7 × 4 × 3 millimètres.

- ✓ Le signe de l'adénome jaunissant (recoloration chamois à la pression douce entre les mors d'une pince)
- ✓ La perte de l'aspect linéaire de ses bords.

L'authentification d'un adénome reposait sur la constatation macro- ou microscopique d'un anneau de pare

Parenchyme parathyroïdien sain en périphérie de la lésion, non retrouvé en cas d'hyperplasie. De plus, le caractère hyperfonctionnel de l'adénome, était évalué par la négativité du test au rouge à l'huile.

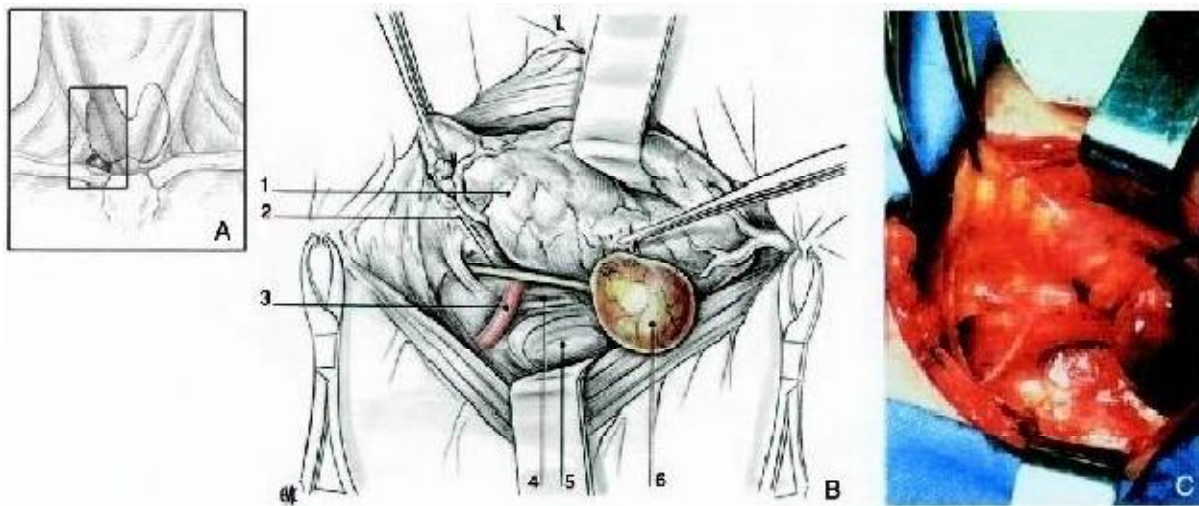


Figure 30 [128]: illustrations (A et B) et vue opératoire latérale droite (C) d'un adénome inférieur droit en ectopie acquise (P4).

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

Ø L'exérèse parathyroïdienne [128] :

○ 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 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. Le principal piège est celui d'une exérèse partielle à cause de la dissection dans un faux plan de clivage ; il est important d'identifier la capsule de l'adénome parathyroïdien au contact de laquelle se fait la dissection qui doit être particulièrement prudente en contact du nerf récurrent.

L'association d'une glande macroscopiquement tumorale à une glande macroscopiquement normale autorise le chirurgien de porter le diagnostic d'adénome [128].

○ En cas d'hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie :

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 qui doit être conservée afin d'assurer la viabilité de la glande et sa fonctionnalité.
- ✓ La situation et les rapports de cette glande, qui doit être à distance du nerf récurrent, en situation la plus superficielle possible, et ce afin de simplifier une éventuelle réintervention.

- ✓ L'aspect macroscopique de la glande peu modifiée que possible par la pathologie.

Une fixation de la glande à la capsule du lobe thyroïdien homolatéral est réalisée dans le but de la maintenir à distance du nerf récurrent. Les trois autres glandes pathologiques sont enlevées en totalité et adressées au laboratoire pour confirmation de nature du tissu parathyroïdien hyperplasique, et la cryopréservation d'un fragment du tissu glandulaire [128].

Trois techniques ont été décrites:

- Parathyroïdectomie subtotale (des 7/8ème):

On choisit la glande dont on conservera une partie, qui doit être bien vascularisé. 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 [134].

Si le chirurgien ne trouve que trois glandes, le mieux serait d'enlever les trois glandes, d'en cryoconserver un fragment, pour une éventuelle réimplantation ultérieure en cas d'aparathyroïdie.

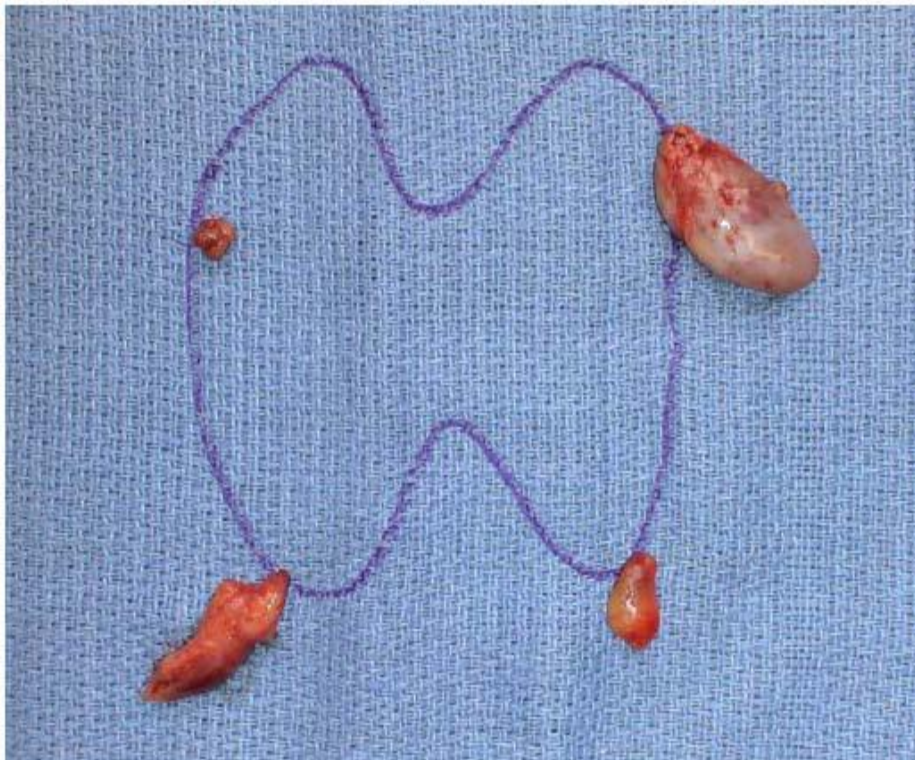


Figure 31 : Schéma synthétique d'une parathyroïdectomie subtotale.

○ Parathyroïdectomie totale :

Consiste à enlever les 4 glandes, exposant à la tétanie chronique, difficile à traiter à long terme. Elle paraît très invalidante [135].

○ Parathyroïdectomie totale avec auto-transplantation :

La parathyroïdectomie totale avec autotransplantation selon Wells [136] d'une dizaine de petits fragments glandulaire (de 2mm de côté), sans remaniements nodulaires ou hémorragiques, dans un site receveur musculaire.

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

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

Dans les cas des hyperplasies primaires [128], l'atteinte glandulaire est souvent plus limitée avec une hétérogénéité et une asymétrie dans les glandes touchées et l'on peut tout à fait voir coexister des glandes relativement volumineuses et des glandes macroscopiquement subnormales. Il est souhaitable de laisser un petit peu plus de tissu glandulaire quand on a affaire à une hyperparathyroïdie primaire, car le potentiel de croissance et donc les risques de récurrences sont ici bien moindre alors que le risque d'hypoparathyroïdie postopératoire n'est pas du tout négligeable.

Dans les cas moins favorables où l'exploration standard n'a pas permis la mise en évidence des quatre glandes parathyroïdes, il faut [128]:

1. Laver et réviser de façon très minutieuse le champ opératoire ;
2. Faire le point sur les glandes trouvées et confirmées histologiquement ;
3. Adresser au laboratoire toutes les lésions douteuses qui auraient pu être initialement identifiées comme du tissu ganglionnaire, thyroïdien ou thymique ;
4. Reprendre la dissection pour rechercher la quatrième glande du côté où elle manque et dans son aire de dispersion, en adoptant une attitude probabiliste (fig 32).

Si la première glande identifiée est une P4, l'exploration se poursuit à la recherche d'une glande P3, et l'on explore successivement le médiastin supérieur et

la loge thymique, le pôle supérieur de la glande thyroïde et la gouttière vasculaire, le lobe thyroïdien.

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

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

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

L'absence de découverte des quatre glandes ne fait jamais pratiquer une stérnotomie ou une médiastinoscopie dans le même temps, son indication est toujours remise à plus tard et ne sera posée qu'après confirmation de l'hyperparathyroïdie résiduelle (certains patients peuvent ne posséder que trois glandes parathyroïdes) et la réalisation de nouvelles explorations d'imagerie [128].

Dans notre série, le geste chirurgical a consisté en :

- ✓ Parathyroïdectomie gauche inférieure dans 37% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies gauche supérieure et inférieure dans 15% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie droite supérieure dans 11% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie droite inférieure dans 22% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies droite supérieure et inférieure dans 7% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies subtotale dans 8% des cas avec auto transplantation dans 4% des cas.

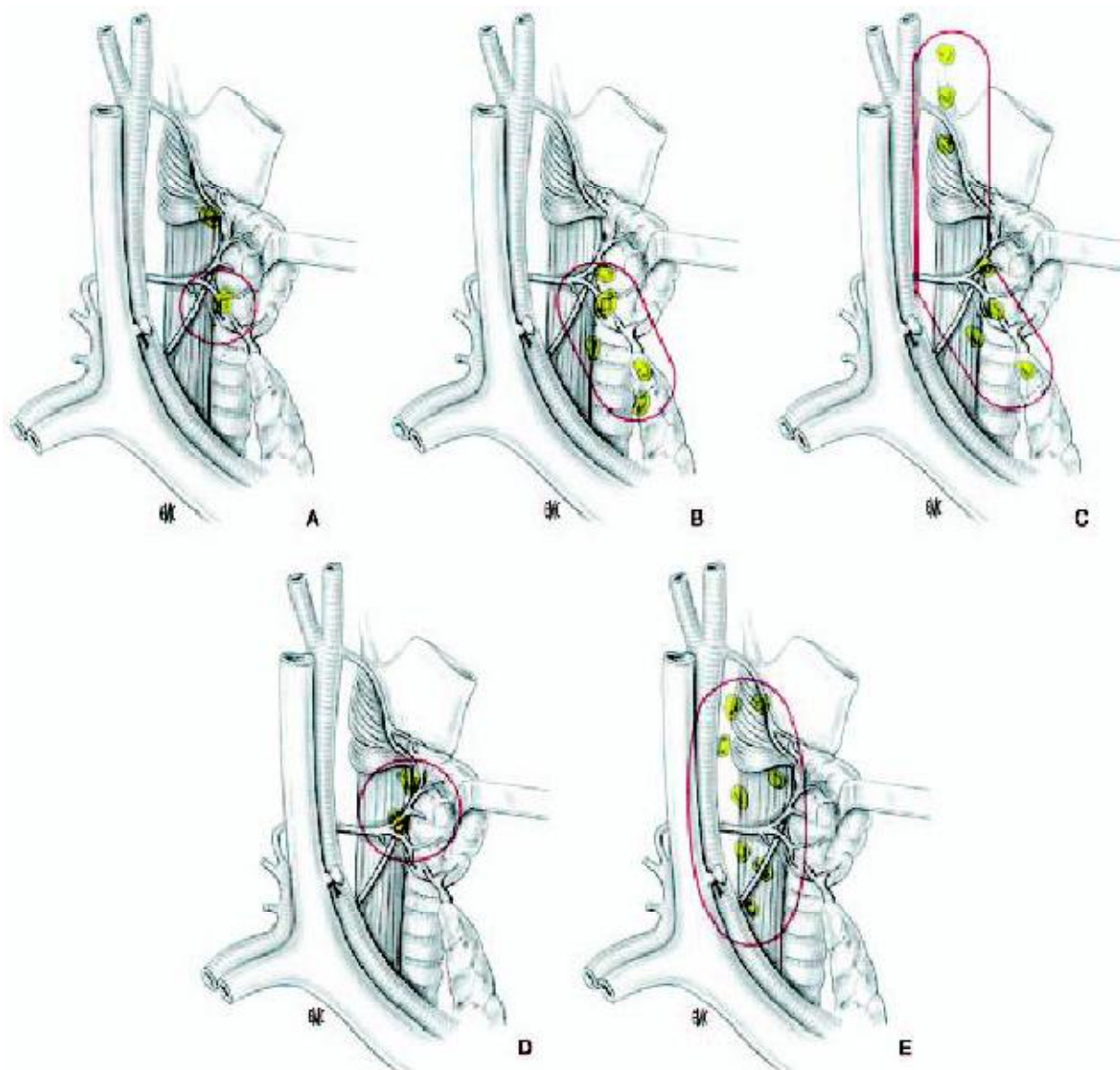


Figure 32 [128] : Stratégie de recherche de la parathyroïde inférieure (P3) (A, B, C) et (P4) (D, E).

A. Aire habituelle (80% des glandes).

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

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

D. Aire habituelle.

E. Aire incluant les localisations ectopiques.

o En cas d'hyperparathyroïdie primaire sur carcinome parathyroïdien [128]:

L'intervention d'exérèse réalisée est élargie, sans être jamais mutilante.

L'extériorisation de la masse tumorale peut être difficile, elle vient le plus souvent adhérer au lobe thyroïdien homolatéral et il ne faut pas réaliser de clivage entre la thyroïde et le cancer parathyroïdien. La principale difficulté est de repérer le nerf récurrent ; afin de faciliter sa découverte, on réalise la ligature du pédicule thyroïdien supérieur et l'isthmectomie.

L'ablation de la masse tumorale parathyroïdienne en monobloc avec le lobe thyroïdien est systématique. Ainsi qu'un évidement ganglionnaire latérotrachéal médiastino-récurrentiel homolatéral à la lésion est associé de façon systématique; un évidement ganglionnaire cervical latéral jugulocarotidien est indiqué lorsqu'il existe des adénopathies à ce niveau.

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

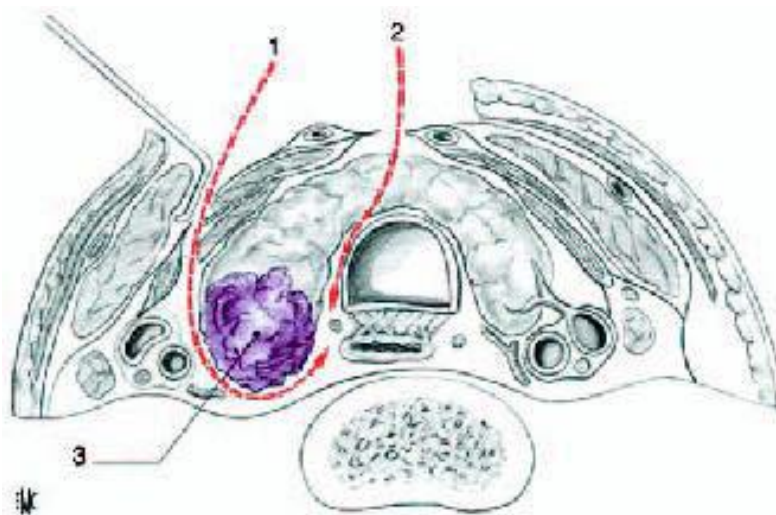


Figure 33 [128] : Chirurgie du cancer parathyroïdien.

Légende :

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

Ø Fermeture et drainage [128] :

La plaie opératoire est largement lavée afin de vérifier la qualité de l'hémostase. Un ou deux drains de Redon sont mis en place dans la loge thyroïdienne, sortis dans la région supra claviculaire latérale, assurant un drainage aspiratif.

Les muscles sous-hyoïdiens sont suturés sur la ligne médiane par un fil résorbable de monobrin de diamètre 3/0. Cette suture doit respecter une zone triangulaire (triangle de sécurité), d'environ 3cm de hauteur, qui fait communiquer la loge thyroïdienne avec le plan de décollement sous-cutané. L'intérêt de cette communication est d'éviter d'enfermer un hématome dans la loge profonde.

La fermeture cutanée se fait en deux plans : profond au fil résorbable et superficiel par un surjet intradermique avec un fil nylon de diamètre 4/0, qui sera retiré le cinquième jour postopératoire. On met en place un pansement occlusif, non compressif, qui doit permettre une surveillance cervicale [128].

2.2.2 Parathyroïdectomie mini-invasive (PMI) :

La parathyroïdectomie par abord focalisé ou mini-invasive a été développée dans le but de réduire la morbidité opératoire (hématome, paralysie récurrentielle), la durée opératoire et d'hospitalisation ainsi que la séquelle cicatricielle. De plus, elle peut être proposée sous anesthésie locale chez des sujets fragiles. Cette voie d'abord mini-invasive est envisageable en cas d'HPTP prouvée biologiquement, sans contexte familial, en l'absence de pathologie thyroïdienne associée et si un adénome parathyroïdien unique a été localisé par au mieux deux examens d'imagerie concordants (échographie cervicale, scintigraphie MIBI, TDM) [129].

L'idée d'un abord focalisé a été proposée au début des années 80, avec une exploration unilatérale et la recherche des 2 glandes parathyroïdes homolatérales. Après quelques années d'évolution, de nouvelles techniques de parathyroïdectomie

cervicale ont été décrites : chirurgie radioguidée, chirurgie mini-invasive ouverte, chirurgie mini-invasive vidéo-assistée ou endoscopique. Toutes ces techniques présentent deux points communs : elles sont toutes pratiquées au travers d'incisions limitées et non plus par la classique cervicotomie transverse, et elles sont ciblées sur une seule glande parathyroïde (même si certaines techniques permettent aussi d'explorer les différents sites parathyroïdiens) [130].



Figure 34: Exploration chirurgicale focalisée [129] avec visualisation d'un adénome parathyroïdien vu lors d'une chirurgie mini-invasive [137].

ü Chirurgie ciblée minimale invasive sous anesthésie locale [128]:

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

L'anesthésie locale est pratiquée à l'aide de Xylocaïne adrénalinée[®] à 2 % par une infiltration sous-cutanée tout autour de la zone d'incision dessinée au

préalable. Il faut éviter d'infiltrer trop en profondeur sous peine d'imprégner le nerf récurrent. Un bloc cervical superficiel peut être réalisé en injectant le point de réflexion des branches transverse et sus-claviculaire au niveau du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Un des avantages supplémentaires de l'anesthésie locale est de pouvoir contrôler la fonction du nerf récurrent pendant l'intervention en faisant parler le patient.

L'incision cutanée est pratiquée latéralement, elle mesure environ 3 cm, elle est horizontale légèrement arciforme à mi-distance du cartilage cricoïde et de la fourchette sternale. Il n'y a pas de décollement sous cutanéoplatysmal, la loge thyroïdienne est directement abordée latéralement en dehors du muscle sterno-cléido-hyoïdien le long de l'axe vasculaire jugulocarotidien (fig 27).

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

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

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

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

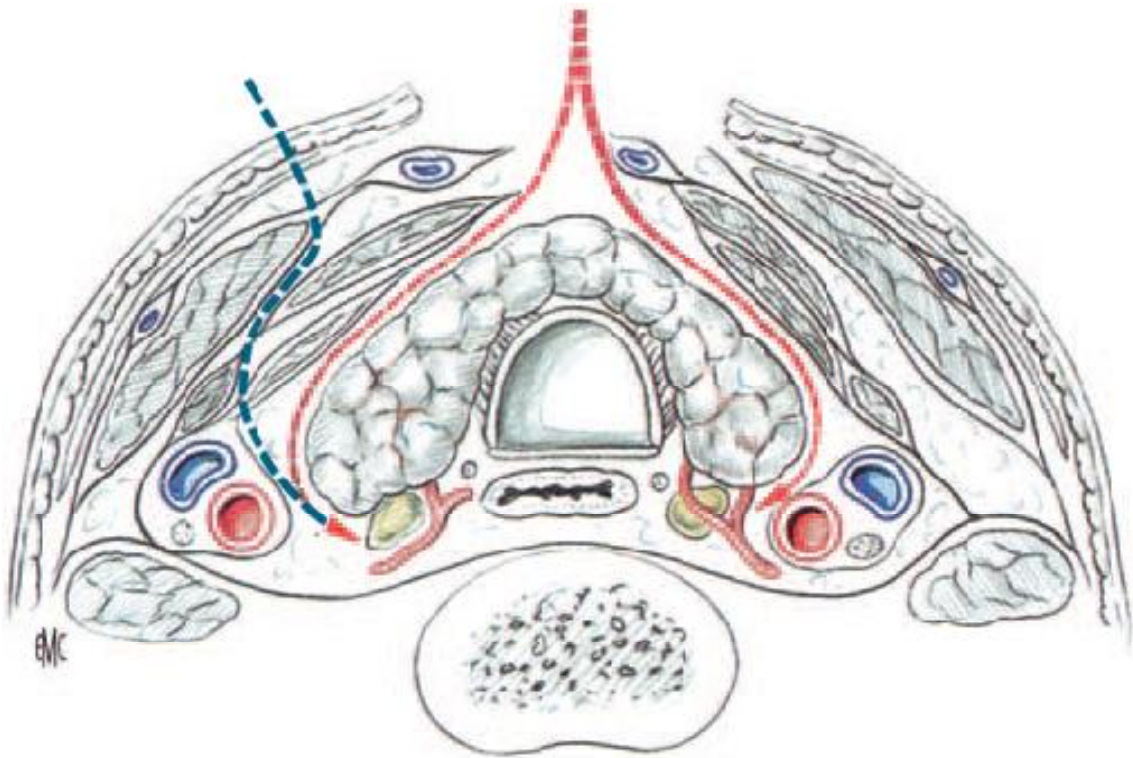


Figure 35 [128]: Abord de la loge thyroïdienne. Abord traditionnel (rouge).
Abord latéral réalisé pour la chirurgie minimale invasive (bleu).

ü Parathyroïdectomie radioguidée (fig 36):

Cette technique peut être utile en cas d'interventions répétées, mais elle n'est pas pratiquée en routine en raison du coût et des contraintes logistiques. Elle est semblable à d'autres techniques radioguidées telles que la biopsie d'un ganglion sentinelle. Un traceur radioactif spécifique de la parathyroïde, tel que le Tc99m-sestamibi est administré par voie intraveineuse environ 2 heures avant la chirurgie; cette chronologie permet à l'adénome parathyroïdien de retenir une concentration élevée en isotope alors que les autres sites de fixation tels que les glandes salivaires et la thyroïde sont en phase de décroissance. Une gamma caméra est utilisée en per-opératoire pour identifier l'adénome [131].



Figure 36: Chirurgie radioguidée avec cervicotomie [138]

ü Chirurgie minimale invasive vidéo-assistée (fig 37, 38, 39):

Aide endoscopique ponctuelle

L'impératif du contrôle du pédicule thyroïdien supérieur impose lors de chirurgie conventionnelle une voie d'abord relativement large et parfois haut-située dans le cou, ce qui majore l'invasivité du geste et altère le résultat esthétique de la thyroïdectomie. L'apport de l'aide endoscopique, couplée le plus souvent au bistouri à ultrasons permet aisément un bon contrôle du pôle thyroïdien supérieur tout en

conservant une voie d'abord basse très limitée. L'endoscope est celui utilisé en chirurgie endonasale, avec une angulation de 25 à 30° qui est stérilisé et muni d'une caméra vidéo protégée d'un manchon stérile. Le bistouri à ultrasons est très intéressant pour la chirurgie vidéo-assistée car son introduction est aisée, l'effet des ultrasons dégage peu de fumée, ne carbonise pas, et permet le contrôle vasculaire au plus proche de la capsule thyroïdienne de façon à préserver autant que faire se peut la vascularisation des parathyroïdes. Enfin, autre élément positif, les bistouris à ultrason [132].

Chirurgie endoscopique par mini-cervicotomie

Elle se conçoit dans le cadre d'une chirurgie ciblée de type énucléo-résection, parathyroïdectomie voire lobectomie. L'incision est réduite à la dimension de la pièce opératoire. Après incision de la peau et du platysma, les muscles sous hyoïdiens sont transfixiés sagittalement ou rétractés en avant lors d'un abord latéral ou séparés sur la ligne blanche pour une chirurgie médiane. La loge thyroïdienne est abordée directement sans décollement du platysma. Des écarteurs de type Leroux-Robert, tenus par l'aide sont alors très utiles. L'opérateur, comme en chirurgie naso-sinusienne endoscopique tient l'endoscope d'une main et son instrument opératoire de l'autre. Les muscles sous hyoïdiens sont décollés du corps thyroïde. Le pédicule thyroïdien inférieur est alors individualisé. Il peut être contrôlé par clip ou au bistouri à ultrasons. Les gestes de dissection se font de manière atraumatique par une pince de type Leriche ou Kelly, en évitant de déclencher un saignement parasite qui peut dans certains cas compromettre la voie endoscopique et imposer la conversion en chirurgie ouverte. Néanmoins, dans la mesure où cette chirurgie limite les décollements, les saignements sont souvent minimes. L'axe carotidien et la trachée peuvent être repérés. Le nerf récurrent est aisément localisé grâce notamment à la magnification de la vision procurée par l'endoscope. Il peut être



Lobe thyroïdien gauche

Adénome parathyroïdien

Figure 38 [132] : Repérage et exérèse d'un adénome parathyroïdien.



Figure 39 [132]: Fermeture cutanée.

ü Chirurgie endoscopique avec insufflation gazeuse :

Cette technique poursuit les mêmes objectifs que la précédente avec une approche radicalement différente. L'intervention est menée à l'aide de 3 trocars introduits par puncture cutanée sur le tracé d'une incision de cervicotomie classique. L'endoscope est introduit par un trocar de 5 mm de diamètre qui permet également d'insuffler la loge thyroïdienne par du CO₂ à faible pression ($p = 1 \text{ atm}$ avec un débit de 1 l/min). Les instruments sont introduits par deux autres trocars de 3 mm de diamètre. Les trocars sont munis d'une valve au diamètre parfaitement adapté à l'instrumentation afin de contenir le gaz insufflé. Ici, également l'apport du bistouri à ultrasons est décisif et nécessite un trocar de 5 mm de diamètre. Le monitoring du récurrent est également intéressant. La gestuelle est radicalement différente de la technique précédente, néanmoins, avec un long apprentissage, les capacités gestuelles sont plus importantes avec possibilité de préhension et de dissection simultanées. Cependant, outre la relative lourdeur de l'installation, le coût de ce matériel entièrement dédié à cette chirurgie est pour l'instant, un obstacle à la diffusion de cette technique parmi les chirurgiens cervico-faciaux [132].

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une parathyroïdectomie mini-invasive.

2.2.3 Sternotomie :

Le premier cas, historique, d'adénome parathyroïdien médiastinal traité par sternotomie 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 [139].

L'indication de la sternotomie 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 [140]. La sternotomie

comporte 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, une seule patiente a bénéficié d'une conversion d'une cervicotomie transverse classique en une sternotomie pour abord difficile de la parathyroïde pathologique.

Comparaison de nos résultats avec les différentes séries internationales :

Tableau 8 : Fréquence des cas ayant bénéficié d'une cervicotomie transverse classique pour HPTP selon la littérature.

Séries internationales	Année	Pays	Fréquence
DHIOUB [84] (n=34)	2006	Tunisie	100%
HARIGA [52] (n= 25)	2007	Tunisie	100%
HENRY [141] (n= 1319)	2008	France	46%
ZITOUNI [142] (n= 52)	2013	Algérie	60%
IDRISSI [143] (n=11)	2016	Maroc	82%
Notre série (n= 27)	2017	Maroc	100%

n : nombre de cas

Tableau 9 : Pourcentage des gestes chirurgicaux réalisés selon la littérature.

Geste réalisé Séries internationales	Exérèse d'un seul nodule	Exérèse de deux nodules	Parathyroïdectomie subtotale
HARIGA 2007 [52] (n= 25)	88%	4%	8%
CHAD 2010 [83] (n= 12)	75%	25%	0%
Notre série 2017 (n= 27)	70%	22%	8%

n : nombre de cas

2.3 Les techniques complémentaires :

2.3.1 Rôle du dosage peropératoire de PTH :

La PTH rapide est la mesure rapide du taux sanguin de PTH. Cette technique est réalisable pour deux raisons :

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

Son utilisation a été développée en parallèle des nouvelles approches chirurgicales dans le traitement des hyperparathyroïdies primaires. 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).

Plusieurs méta-analyses récentes ont démontré une efficacité certaine. La première publiée en 2005 [144] proposait une revue de la littérature concernant 225 références et 20 parathyroïdectomies. Seules 30 études concernant le rôle de la PTH rapide étaient analysables. Les résultats ont montré une hypercalcémie persistante après chirurgie dans 1,34 % des cas utilisant la PTH rapide contre 5 à 8 % des cas sans utilisation.

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

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

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

Une seconde méta-analyse [145] a proposé un algorithme décisionnel intégrant la PTH rapide dans la chirurgie ciblée minimale invasive (Fig 40).

Aucun patient de notre série, n'a bénéficié d'un dosage peropératoire de la PTH.

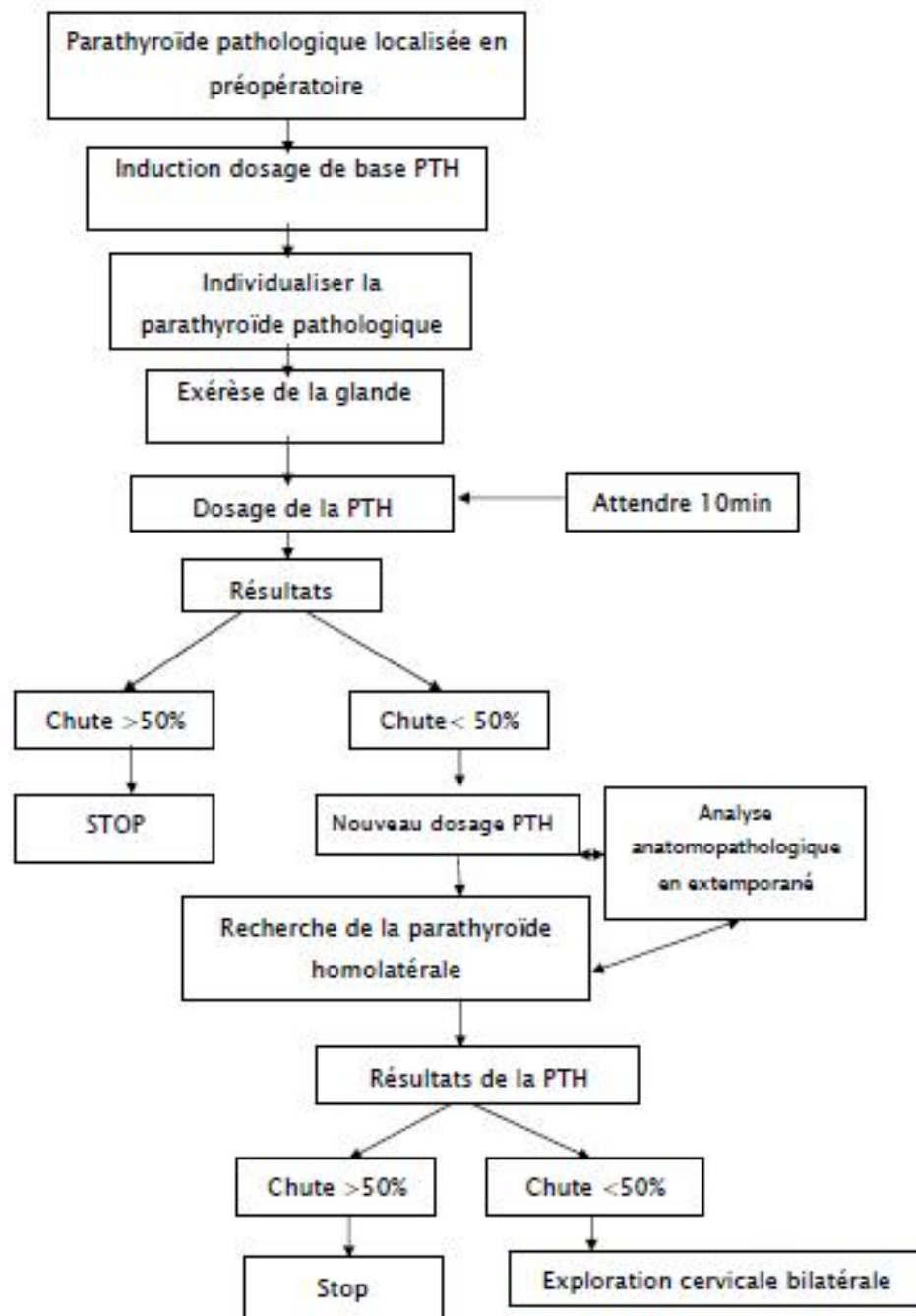


Figure 40: Arbre décisionnel [128]: Algorithme Intégrant la parathormone (PTH) rapide dans la chirurgie ciblée minimale invasive.

2.3.2 Rôle de la gamma-caméra peropératoire [128] :

De nombreuses équipes utilisent de façon régulière la gamma-caméra pour localiser en peropératoire la glande pathologique. Cette technique est réalisable si l'adénome fixe à la scintigraphie Sestamibi. L'injection du produit radioactif est pratiquée 2 heures avant la chirurgie et une sonde portable est utilisée en peropératoire pour guider le chirurgien. Les principaux avantages de son utilisation sont de détecter rapidement en peropératoire l'adénome, notamment ceux qui sont localisés dans une position ectopique ou dans une région profonde du cou, de permettre le contrôle de l'exérèse complète de l'adénome par l'absence de radioactivité résiduelle et de mesurer directement ex vivo sur la pièce opératoire la radioactivité. Bien que certaines équipes utilisent cette technique de façon systématique, la plupart des chirurgiens de la loge thyroïdienne considèrent que ce procédé apporte peu d'informations par rapport à une scintigraphie MIBI préopératoire de qualité. Elle pourrait, en revanche, présenter un intérêt qui reste à évaluer en cas d'échec d'une première chirurgie [128].

Aucun patient de notre série, n'a bénéficié de la gamma-caméra post opératoire.

2.4 Les gestes complémentaires [128] :

2.4.1 La cryopréservation des parathyroïdes :

Les parathyroïdectomies totales avec autotransplantation 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. Nous utilisons la technique la plus simple de congélation instantanée dans de l'azote liquide ; le fragment est congelé dans un cryotube après immersion dans un milieu protecteur (diméthylsulfoxyde, DMSO 10 %). La demande de cryopréservation est faite au

laboratoire d'histopathologie en même temps que celle de l'examen extemporané, et c'est donc le pathologiste qui choisit, après identification, le fragment glandulaire qui sera conservé. La réimplantation se fait, selon la technique habituelle, dans les mois qui suivent le prélèvement. Le taux de réussite est difficile à chiffrer du fait du petit nombre de patients qui finalement font l'objet de cette thérapeutique, mais il serait de plus de 50 %.

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié de cette technique opératoire complémentaire.

2.4.2 Thymectomie cervicale bilatérale (fig 41)

Les thymus contiennent une cinquième parathyroïde microscopique chez 30% des patients qui pourrait être une source de récurrence d'autant plus que la parathyroïde inférieure est en ectopie dans le ligament thyro-thymique ou dans le thymus dans environ 25% des cas. Ceci impose l'association d'une thymectomie cervicale bilatérale (résection des cornes thymiques) à la parathyroïdectomie [128].

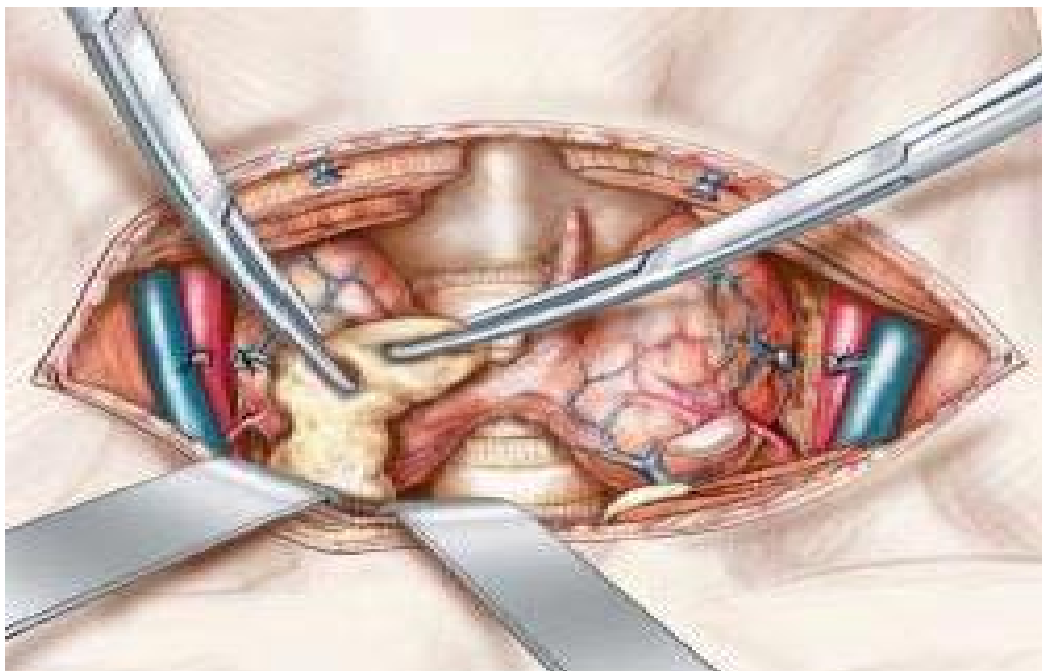


Figure 41 [145]: Résection de la corne thymique droite (voie d'abord avec section des muscles *sous-hyoidiens*).

Ils apparaissent comme une formation jaune, plus dense, lisse, claire et homogène que la graisse environnante, d'environ 5 cm de long. Leur extrémité supérieure est en dessous du pôle inférieur de la thyroïde, juste en arrière des muscles sous-hyoïdiens. Si on les visualise mal à ce niveau, il faut récliner vers le haut les muscles sous hyoïdiens contre le manubrium, où l'on peut les trouver. Leur dissection se fait par traction progressive à la pince de Kelly, avec électrocoagulation des vaisseaux au contact [128].

Dans notre série, la thymectomie n'a pas été faite pour nos malades.

2.4.3 L'exérèse thyroïdienne associée

L'association d'un goitre ou nodule thyroïdien, sécrétant ou non, suggère une exérèse thyroïdienne associée. Lorsque les examens préopératoires (échographie, scintigraphie, TDM, IRM) sont en faveur d'une localisation intra thyroïdienne, une lobectomie thyroïdienne s'impose [146].

Dans notre série, la parathyroïdectomie a été associée dans 11% des cas (3 patients), d'une thyroïdectomie totale, et dans 8% des cas (2 patients) d'une isthmolobectomie gauche.

Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature :

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

Séries internationales	Pourcentage des cas d'exérèse thyroïdienne associée
HARIGA 2007 [52] (n= 25)	56%
HENRY 2008 [141] (n= 1319)	18%
IDRISSI 2016 [143] (n= 11)	27%
Notre série (n= 27)	19%

n : nombre de cas

2.5 Examen extemporané :

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

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

Dans notre série, l'examen extemporané a été réalisé chez huit patients (30% des cas), et a montré une hyperplasie chez 3 patients et un adénome chez les 5 autres patients.

Comparaison de nos constatations avec celles de la littérature :

Tableau 11: Taux de réalisation de l'examen extemporané selon la littérature.

Séries internationales	Nombre de cas	Taux de réalisation de l'examen extemporané
DHOUIB [84] 2006 (n= 34)	34	100%
HARIGA [52] 2007 (n=25)	25	84%
LAHIANI [147] 2010 (n= 86)	86	100%
Notre série (n= 27)	27	30%

n: nombre de cas

Tableau 12: Les différents résultats anatomopathologiques de l'examen extemporané selon la littérature

Séries internationales	Adénome	Hyperplasie	Carcinome
DHOUIB [84] 2006 (n= 34)	74%	23%	0%
HARIGA [52] 2007 (n= 25)	80%	4%	0%
LAHIANI [147] 2010 (n=86)	89%	11%	0%
Notre série (n= 27)	19%	11%	0%

n: nombre de cas

3. Traitement par alcoolisation : [148]

L'injection d'éthanol au sein d'une tumeur provoque sa nécrose. Ainsi, depuis plusieurs années, l'injection d'éthanol a été proposée pour le traitement de tumeurs rénales, hépatiques, de varices oesophagiennes, voire de nodules thyroïdiens toxiques. De la même façon, certaines équipes ont développé le traitement de l'adénome parathyroïdien par alcoolisation sous contrôle échographique.

L'alcoolisation de l'adénome parathyroïdien sous contrôle échographique apparaît comme un traitement relativement efficace et parfaitement bien supporté. Celui-ci constitue une alternative intéressante à l'abstention thérapeutique, chez les patients à risque opératoire élevé. Ainsi, chez des patients ayant une contre-indication au traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie, le traitement par alcoolisation a permis d'obtenir une normalisation de la calcémie, et donc de l'état clinique, dans 93,5 % des cas, avec normalisation du taux plasmatique de PTH dans 64,5 %. L'amélioration clinique chez ces sujets âgés a été particulièrement appréciable, rendant possible un retour à domicile ou une rééducation qui n'aurait pas pu être envisagée avant le traitement de l'hyperparathyroïdie.

Cependant, si le taux de succès est important, il faut savoir que la normalisation complète du taux plasmatique de PTH après alcoolisation ne signifie pas obligatoirement une guérison définitive.

Dans notre série, le traitement par alcoolisation n'a pas été pratiqué pour nos patients.

C. Indications :

Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire:

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'HPTP. Elle est indiquée en cas d'HPTP symptomatique, mais sa place est toujours discutée dans les formes asymptomatiques.

1. Traitement médical :

a. Traitement de l'hypercalcémie : [149]

- Dans l'hypercalcémie modérée et bien tolérée (<120 mg/l) : boissons abondantes et la 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 la 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.

b. Traitement médical de fond de l'HPTP :

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

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

Les calcimimétiques semblent extrêmement prometteurs pour le contrôle de l'hypersécrétion de la PTH et de l'hypercalcémie dans l'hyperparathyroïdie primaire. Ils pourraient trouver leur place dans les échecs du traitement chirurgical et les très rares cas de cancer des parathyroïdes [150].

2. traitement chirurgical :

Au cours des années 1980, la constatation que la plupart des patients atteints d'HPTP étaient exempts des manifestations « classiques » de la maladie a conduit un groupe d'experts à développer, sous l'égide des National Institutes of Health, un consensus quant à la prise en charge thérapeutique de cette affection [151].

Deux nouveaux consensus ont été publiés par la suite respectivement en 2002 [152] puis en 2009 [153]. La Société française d'endocrinologie a chargé un groupe d'experts français d'élaborer un consensus qui prenne en compte les différences des coûts des moyens diagnostiques et thérapeutiques en France et aux États-Unis [154]. Il faut souligner que les conclusions des groupes français et américains diffèrent assez peu.

Le traitement chirurgical reste le traitement curatif qui peut être proposé aux patients ayant des complications « classiques » de la maladie (ostéite fibrokystique, fractures non traumatiques, lithiase calcique, complications gastro-intestinales sévères, syndrome neuromusculaire). (tableau 13)

Il constitue également le traitement formellement recommandé aux patients asymptomatiques atteints de formes apparemment plus sévères de la maladie (les critères retenus sont détaillés dans le tableau14). Quelle que soit la forme clinique de l'HPTP, le traitement chirurgical est recommandé pour les sujets dont la surveillance médicale risque d'être difficile ou impossible à mettre en oeuvre, ainsi que chez les sujets jeunes (âgés de moins de 50 ans au moment du diagnostic),

parce que leur risque de développer une complication est plus grande au cours du temps.

Cependant, des données nouvelles sur l'histoire naturelle de l'HPTP asymptomatique, publiées peu avant la dernière conférence internationale de consensus, montrent une progression de la maladie (apparition d'au moins un critère d'indication chirurgicale) chez environ un tiers des patients asymptomatiques dont certains n'avaient pas de critère formel d'indication chirurgicale [155]. Il a aussi été montré que la DMO augmente significativement après parathyroïdectomie, parallèlement à la diminution des indices du remodelage osseux. L'ensemble de ces données suggère une possible diminution du risque de fracture chez les patients opérés.

Ainsi, il existe un consensus croissant considérant que le traitement chirurgical peut éventuellement être approprié chez une grande partie des patients atteints d'HPTP asymptomatique, en particulier chez les patients qui ont initialement une DMO relativement basse ou chez qui la surveillance montre une diminution des valeurs de DMO.

Prenant en compte les critères socioéconomiques et les indices de qualité de vie, la Société française d'endocrinologie recommande « l'intervention chirurgicale en première intention si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient » [155].

Le traitement chirurgical doit être effectué par un chirurgien expérimenté : à cette condition, le pourcentage de succès thérapeutique est très élevé (supérieur à 90 %) et la morbidité postopératoire (lésion du récurrent, hypoparathyroïdie séquellaire) très faible. Après le traitement chirurgical, la calcémie se normalise en quelques heures, parfois un ou deux jours, la récurrence de la lithiase urinaire est rare et la masse osseuse augmente dans les années qui suivent.

Tableau 13 [159] : Indications chirurgicales lors d'hyperparathyroïdie primaire.

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 <60 ml/min [2].

** Indication controversée

Tableau 14 : Recommandations d'indication chirurgicale formelle en présence d'une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique [156,157].

Paramètre clinique ou biologique	Société française d'endocrinologie (2006)	International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism	
		2008	2014
Calcémie	≥ 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 ≤ - 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

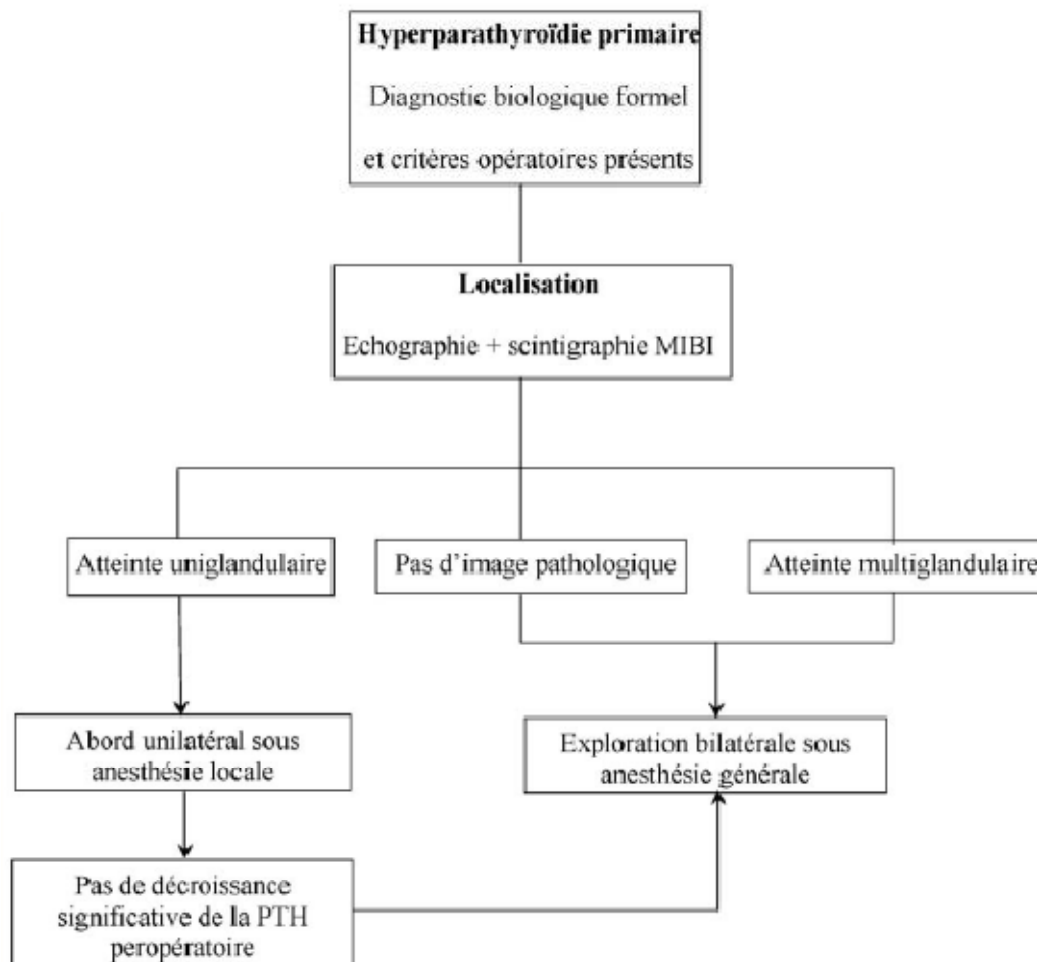


Figure 42 [158] : algorithme décisionnel de la prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primaire.

Ø Cas particuliers :

L'hyperparathyroïdie primaire dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) :

La chirurgie parathyroïdienne dans cette situation est caractérisée par un taux de récurrence élevé de l'HPP [167]. De ce fait l'indication chirurgicale reste très controversée de même que les modalités de surveillance à vie des sujets. La pénétrance de l'HPP dans la NEM1 est quasi complète (près de 100 % à l'âge de 50 ans). Dans plus de 70 % des NEM1, l'HPP est la première manifestation clinique. Le taux de récurrence à 1 an de la chirurgie est de 20 à 60 % (vs 4 % en cas d'HPTP sporadique) [167]. L'atteinte osseuse initiale diffère chez les sujets avec HPTP dans le cadre d'une NEM1 (Z-score lombaire, fémoral et de la hanche plus altéré) comparés aux sujets avec HPP sporadique. En cas de NEM1, l'évolution après chirurgie diffère aussi des formes sporadiques, avec une augmentation post-opératoire de la masse osseuse trabéculaire uniquement. Dans la NEM1, le choix de la meilleure période pour la chirurgie doit être discuté en réunion multidisciplinaire.

Les hyperparathyroïdies primaires normocalcémiques :

Cette forme d'HPP est une entité validée : elle semble correspondre à l'évolution chronologique biphasique de l'HPTP avec une élévation première de la PTH sans hypercalcémie puis le développement secondaire d'une hypercalcémie. Elle était déjà identifiée lors des recommandations de prise en charge de l'HPP asymptomatique publiées en 2009. Il y était recommandé de surveiller ces sujets comme ceux avec une HPTP asymptomatique mais hypercalcémique. Un dosage annuel de la calcémie, de la PTH et une évaluation annuelle de la densité minérale osseuse étaient préconisés. Ces recommandations sont toujours applicables [167].

IV Anatomie pathologique :

L'examen anatomopathologique des glandes parathyroïdes prélevées lors de la chirurgie parathyroïdienne est systématiquement réalisé pour s'assurer de la nature tissulaire des lésions responsables de l'hyperparathyroïdie.

Selon DHOUIB et ses collaborateurs [84] en Tunisie, l'examen anatomopathologique définitif a révélé des adénomes parathyroïdiens chez 26 patients (76%) et une hyperplasie chez les huit autres patients (23%).

ZITOUNI et ses collaborateurs [142] en Algérie, ont trouvé que l'adénome était le plus représenté avec un pourcentage de 86%, suivi de l'hyperplasie 13% puis du carcinome 1%.

NSAME et ses collaborateurs [160] au Maroc (Casablanca), ont rapporté le même constat avec un pourcentage de 79% pour l'adénome, 17% pour l'hyperplasie et 4% pour le carcinome.

IDRISSI [143] au Maroc également (Marrakech) a rapporté que la lésion anatomopathologique la plus retrouvée était l'adénome parathyroïdien 91%, 9% de carcinome et aucun cas d'hyperplasie.

Dans notre série, l'adénome parathyroïdien représentait 81% des cas, et l'hyperplasie parathyroïdienne 19%.

Toutes les séries internationales retrouvent que l'adénome parathyroïdien est la lésion anatomopathologique la plus retrouvée dans l'HPTP.

Tableau 15 : Fréquence des types histologiques selon la littérature.

Séries internationales	Année (Pays)	Adénome	Hyperplasie	Carcinome
INABNET [172] (n=100)	2002 (Etats-Unis)	96%	1%	3%
DHOUIB [52] (n=34)	2006 (Tunisie)	76%	23%	0%
ZITOUNI [142] (n=52)	2013 (Algérie)	86%	13%	1%
NSAME [160] (n=60)	2014 (Maroc,Casablanca)	79%	17%	4%
IDRISSI [143] (n=11)	2016 (Maroc,Marrakech)	91%	0%	9%
Notre série	2017 (Maroc, Fes)	81%	19%	0%

n : nombre de cas.

V .EVOLUTION ET COMPLICATIONS:

1. Les suites post-opératoires et la surveillance [164] :

Certains auteurs préconisent le contrôle immédiat, en phase de réveil, de la mobilité des cordes vocales sous laryngoscopie directe. Le risque d'hématome compressif impose l'inspection de la région cervicale avant d'autoriser la sortie de la salle de réveil.

Un contrôle du bilan phosphocalcique sera effectué à intervalle variable selon le contexte. La baisse de la calcémie est systématique et attendue car elle traduit le succès de l'intervention. La calcémie ne s'abaisse qu'après la 6e heure postopératoire pour être minimale vers les 2-3 eme jours. En cas d'hypercalcémie préopératoire sévère, la surveillance électrocardioscopique doit donc être maintenue en postopératoire jusqu'à l'abaissement franc de la calcémie.

La phosphorémie remonte rapidement et est normale au 3e jour. Une hypophosphorémie franche doit être corrigée par des apports en phosphate en cas d'insuffisance cardiaque. Dans la majorité des cas, les suites sont simples avec ablation de la perfusion et alimentation le lendemain de l'intervention.

2. Les complications :

2.1 Les complications postopératoires :

a. Précoces :

✓ Hypocalcémie aiguë postopératoire [161] :

C'est la complication la plus fréquente, avec une incidence plus élevée en cas d'hyperparathyroïdie secondaire. Elle est le plus souvent modérée et transitoire.

Les mécanismes principaux, éventuellement associés, sont : l'avidité du tissu osseux pour le calcium, mais aussi le phosphore et le magnésium ; ce syndrome de l'os avide du calcium " hungry bone syndrome " se voit essentiellement dans les formes osseuses d'hyperparathyroïdie; l'hypocalcémie s'accompagne alors d'une hypophosphorémie et d'une hypomagnésémie ; la PTH, si elle est dosée, est normale ou augmentée, témoignant de l'activité du tissu parathyroïdien restant ; l'hypoparathyroïdie par absence ou insuffisance fonctionnelle de tissu parathyroïdien restant ; dans ce cas, la PTH est basse ou indétectable, et la phosphorémie tend à être élevée.

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 protidémie) avec manifestations cliniques et électrocardiographiques (allongement de l'intervalle QT).

Il n'existe pas de parallélisme entre ces manifestations et l'hypocalcémie. Les manifestations cliniques bénignes sont des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire bien connus (paresthésies, crampes, crises de tétanie, avec signe de Chvostek et spasme carpopédal à la manoeuvre de Trousseau). Les manifestations graves, plus rares, sont neurologiques (crises comitiales, coma) ou respiratoires (spasme laryngé, bronchique) [161].

Les défaillances cardiaques hypocalcémiques sont exceptionnelles dans ce contexte.

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 parathyroïdien restant qu'un traitement calcique intempestif retarderait [161].

Les manifestations bénignes mais pénibles pour le malade peuvent être ponctuellement soulagées par l'injection lente de 5 à 10 ml de gluconate de calcium. Les manifestations graves doivent évidemment être traitées : les formes injectables de calcium (chlorure ou gluconate de calcium injecté lentement) sont les plus adaptées à l'urgence. Les patients présentant une insuffisance parathyroïdienne fonctionnelle persistante et ceux ayant un " hungry bone syndrome " requièrent une supplémentation calcique et une vitaminothérapie D pendant plusieurs semaines.

Dans notre série, le suivi biologique post-opératoire immédiat, a révélé chez 52% de nos patients une hypocalcémie avec une moyenne de 80mg/l, corrigée par une supplémentation calcique et vitaminothérapie D par voie orale.

Tableau 16 : Pourcentage des patients présentant une hypocalcémie postopératoire selon la littérature.

Séries internationales	Hypocalcémie post-opératoire
DHOUIB [52] 2006 (n= 34)	32,35%
NSAME [160] 2014 (n= 60)	25%
IDRISSI [143] 2016 (n= 11)	36%
Notre série (n= 27)	52%

n: nombre de cas

▼ 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 [162].

La paralysie unilatérale est le cas le plus fréquent et ne comporte aucun risque vital. La corde vocale opposée compense la paralysie par une hyper adduction.

La paralysie bilatérale en adduction est rare et grave (1/10000). Elle se traduit par une détresse respiratoire immédiate lors de l'extubation nécessitant une réintubation.

La paralysie bilatérale en abduction est rare. Elle expose au risque de fausses routes et d'inhalation [162].

La laryngoscopie directe au réveil est préconisée par certains auteurs. La visualisation fibroscopique en phase de réveil au travers d'un masque laryngé décrite récemment est une technique élégante, peu stimulante et fiable [163]. Dans tous les cas, s'il existe une dysphonie le lendemain de l'intervention, les cordes vocales doivent être visualisées (nasofibroscopie ou laryngoscopie).

Dans notre série, aucun cas de paralysie récurrentielle n'a été rapporté.

▼ Hématome de la loge thyroïde [162]:

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.

Dans notre série, aucun cas d'hématome de la loge thyroïdienne n'a été rapporté.

▼ Nausées et vomissements postopératoires:

C'est une complication peu grave mais fréquente de ce type de chirurgie. Son incidence est diminuée par l'utilisation du propofol par rapport aux halogénés comme anesthésiants [165].

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté de nausées ou de vomissements.

▼ Autres complications précoces :

Des complications rares à type de pneumothorax ont été décrites lors de la chirurgie mini-invasive avec insufflation gazeuse cervicale [162].

b. Tardives :**▼ Hypoparathyroïdie post-opératoire [128]. :**

La tétanie est la complication la plus fréquente de la chirurgie des hyperparathyroïdies ; elle se limite souvent aux manifestations discrètes de fourmillements déjà décrites, mais peut aller jusqu'aux crampes musculaires périphériques et abdominales qu'il faut prévenir par un traitement substitutif énergique. Nous proposons de traiter, dès l'apparition des premiers signes cliniques, chaque fois que la calcémie descend au-dessous de 80 mg/l (soit 1,9 mmol/l). Le traitement associe la prise de calcium par voie orale (6 sachets de phosphate neutre de carbonate de calcium) associée à 1 à 3 mg d'alphacalciférol (Un-Alpha®).

Dans les formes les plus sévères annoncées par une chute très rapide de la calcémie, il faut administrer le calcium intraveineux sous forme de glubionate de calcium (2 à 3 ampoules/j).

Cette thérapeutique associant calcium per os et Un-Alpha® est instituée pour 15 jours, et est éventuellement prolongée en fonction des données de la surveillance biologique.

Les hypoparathyroïdies vraies et définitives sont exceptionnelles, et viennent habituellement compliquer les interventions difficiles et les réinterventions pour hyperplasie.

▼ Insuffisance rénale postopératoire et pancréatites aiguës [162]

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

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

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté une de ces deux complications.

▼ Échec de l'intervention [162] :

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

2.2 Mortalité :

La mortalité opératoire est extrêmement faible, moins de 1% dans toutes les grandes séries de la littérature [166].

Dans notre série, aucun décès n'a été rapporté en post-opératoire.

3. Evolution :

3.1 En absence de traitement chirurgical :

Lorsqu'il n'existe pas de critère formel de traitement chirurgical au moment du diagnostic, un consensus persiste pour envisager une surveillance médicale qui doit être semestrielle ou annuelle (Tableau 17) [153,154]. Ce consensus pourrait être révisé, en particulier, si le caractère « asymptomatique » de la maladie était remis en question par la publication de nouvelles données sur les manifestations cardiovasculaires ou les troubles neuropsychiques et aussi en fonction de nouvelles informations sur la stabilité à long terme de la DMO dans cette maladie.

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

Les mesures de la calcémie et de la créatininémie sont nécessaires. Enfin, il est recommandé d'obtenir une mesure de la DMO annuellement ou tous les deux ans. 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) et celles favorisant la déminéralisation osseuse accélérée (régime appauvri en calcium, carence en vitamine D : les patients surveillés devraient être supplémentés en vitamine D afin d'obtenir une concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D au moins égale à 20 ng/mL soit 50 nmol/L).

Dans la cohorte de l'université de Columbia [155], environ deux tiers des patients atteints d'HPTP dite « asymptomatique » ne rencontrent pas de nouveau critère d'indication chirurgicale au cours d'un suivi de 15 ans.

Tableau 17 : Modalités de surveillance médicale des hyperparathyroïdies primitives asymptomatiques [153,154, 155].

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

3.2 Evolution après traitement chirurgical :

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

a. Evolution de la calcémie et de la PTH [168]:

Après la chirurgie, la calcémie se normalise dans les 48 heures et les concentrations de PTH décroissent et sont habituellement indétectables 4 heures après l'ablation de la ou des glandes responsables. Elles reviennent à des valeurs normales dans les 24 heures. Cependant à un mois, jusqu'à 30% des patients présentent une hyperparathormonémie avec calcémie normale voire basse. Celle-ci peut être en rapport avec :

- Une HPT réactionnelle à une hypocalcémie en rapport avec une insuffisance rénale ou une carence en vitamine D associée.

- Une HPT réactionnelle à une hypocalcémie due à un phénomène de reminéralisation osseuse, connu sous le nom de « hungry bone syndrome » (HBS) ou le syndrome de l'os avide.
- L'HPT réactionnelle à une prise préopératoire de biphosphonates.

Lorsqu'en post opératoire, il n'est pas découvert de cause réactionnelle à une hyperparathormonémie, et que la calcémie est normale ou élevée. Celle-ci est due à un échec de chirurgie, soit en rapport avec une résection incomplète en cas d'hyperplasie soit en rapport avec la présence d'un adénome en position ectopique.

Dans notre série, le suivi au-delà de six mois a montré deux cas de récurrence, chez qui l'étude anatomopathologique était en faveur d'une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes.

Tableau 18 : nombre de cas qui avaient un échec de la chirurgie parathyroïdienne et sa cause dans la littérature.

Séries internationales	Nombre de récurrence	Cause de récurrence
HARIGA [52] 2007 (Tunisie) (n= 25)	1	autre localisation d'adénome parathyroïdien
HENRY [142] 2008 (France)(n= 1319)	1	Non retrouvé
IDRISSI [160] 2016 (Maroc) (n= 11)	1	récurrence d'un carcinome parathyroïdien
Notre série (Maroc) (n= 27)	2	Non retrouvé

b. Evolution de la masse osseuse après chirurgie :

L'évolution de la masse osseuse après parathyroïdectomie commence à être mieux connue grâce au suivi densitométrique des patients opérés.

Dans l'ensemble, une récupération partielle de la masse osseuse est observée, dont l'importance est en fonction du type d'os, de la gravité de l'HPT et de l'importance de l'atteinte initiale [169]. L'augmentation du risque fracturaire chez

les patients ayant une HPTP, s'estomperait rapidement après la parathyroïdectomie, le risque redevenant comparable à celui lié à l'âge dans un délai de 2 à 10 ans [169].

c. Evolution des autres paramètres:

La parathyroïdectomie améliore les symptômes neuromusculaires, les troubles cognitifs [170] et la qualité de vie, elle réduit l'activité des lithiases rénales [171]. Elle améliore aussi certains paramètres cardiovasculaires, mais une hypertension artérielle ancienne, une chondrocalcinose, des calcifications des tissus mous, ou une insuffisance rénale ne sont généralement pas réversibles.

PERSPECTIVES

La prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) fait encore l'objet de controverses dans la littérature car la présentation clinique actuelle s'est modifiée, dominée maintenant par les formes asymptomatiques de découverte biologique fortuite (90 %). Ainsi les tableaux dramatiques de douleurs, fractures et déformations osseuses, de néphrolithiases avec insuffisance rénale terminale sont devenus rares. De plus, des formes d'HPTP normocalcémiques (10% des cas) sont décrites, en lien probablement avec des variants d'HPTP familiale [173].

Dans les situations d'HPTP symptomatiques, l'indication de la chirurgie est validée par les endocrinologues et les chirurgiens. La prise en charge de l'hypercalcémie chronique observée dans l'HPTP est à différencier de celle de l'hypercalcémie aiguë qui est une urgence thérapeutique engageant le pronostic vital [174,175].

La controverse concerne les formes d'HPTP asymptomatiques. Leur prise en charge est en effet conditionnée par le risque encouru par le patient.

Traiter l'hyperparathyroïdie primaire par la chirurgie :

Les sujets avec HPTP ayant les critères d'indication chirurgicale doivent être adressés à un chirurgien expérimenté. La Société Américaine de Chirurgie Endocrine a récemment publié les recommandations pour la prise en charge des sujets avec HPTP. Elles incluent l'évaluation initiale du statut en vitamine D et la substitution préopératoire en cas de déficience, le dosage de la calciurie des 24h et la réalisation d'une densitométrie osseuse. La chirurgie est indiquée chez tous les sujets symptomatiques et doit être discutée chez les sujets asymptomatiques, d'autant plus qu'elle reste l'option thérapeutique la plus intéressante sur le plan médico-économique. Mais le seuil de PTH à partir duquel une intervention est indiquée n'est toujours pas validé [176].

Traiter l'hyperparathyroïdie primaire par des approches pharmacologiques :

Des approches pharmacologiques sont possibles dans le but d'améliorer la masse osseuse : vitamine D, œstrogènes, Modulateur Sélectif des Récepteurs des Estrogènes (SERM), biphosphonates ou de réduire l'hypercalcémie : calcimimétiques activant le récepteur sensible au calcium ou CaSR. En parallèle, sont recommandés le maintien d'une hydratation abondante et l'éviction de certains médicaments qui aggravent l'hypercalcémie comme les diurétiques thiazidiques et le lithium. Il n'est pas recommandé de limiter l'apport en calcium des sujets avec HPTP qui ne bénéficieront pas de la chirurgie. Un apport normal en calcium est donc à maintenir (1g/jour).

Ne pas traiter l'hyperparathyroïdie primaire mais surveiller [177]:

En Europe, une étude observationnelle de sujets avec HPTP symptomatique modérée mais non traitée chirurgicalement a rapporté une progression de la maladie dans 37% des cas après un suivi de 72 mois. L'analyse multivariée n'a pas identifié de paramètres prédictifs de cette évolution. Chez les sujets asymptomatiques et n'ayant aucun des critères requis pour la chirurgie, la surveillance est une option sécurisante jusque 10 ans après le diagnostic. Toutefois, elle doit s'accompagner d'une correction de toute déficience en vitamine D et de la prescription de biphosphonates en présence d'une réduction de la masse osseuse.

Résultats des travaux comparant la chirurgie à la surveillance :

Une étude récente, prospective randomisée contrôlée (*chirurgie versus surveillance*), rapporte les résultats chez 191 sujets ayant une HPTP modérée dont 145 suivis pendant 5 ans. Chez les sujets opérés, à l'inverse des sujets surveillés, la calcémie et la PTH étaient normalisées sans modification des autres paramètres biochimiques. Une réduction significative du Z-score au col fémoral était enregistrée chez les sujets surveillés ainsi que l'apparition de nouvelles fractures vertébrales chez 5 sujets à 5 ans. Aucune fracture n'était rapportée chez les sujets opérés. Il n'y

avait pas de différence entre les deux groupes en termes de complication lithiasique. Néanmoins, cette étude était plutôt en faveur du bénéfice de la chirurgie [178]. Une étude antérieure au dernier consensus de 2014 a confirmé la stabilité de la masse osseuse lombaire chez des sujets avec HPTP surveillés pendant 10 ans et comparés à des sujets opérés. Par contre une réduction de la densité de l'os cortical était notée plus précocement, au niveau du col fémoral et du radius distal. Sans chirurgie, l'HPTP dans cette cohorte a progressé chez un tiers des sujets au cours des 15 ans de suivi. En définitive, c'est la question de la durée du maintien de la surveillance chez ces patients qui se pose [179]. Une méta-analyse plus récente de Singh Ospina et al, à partir des données des études randomisées contrôlées ou des études observationnelles, clarifie les effets bénéfiques potentiels attendus [180]. Du fait du manque d'évènements rapportés il n'y a pas de différence significative en termes de qualité de la masse osseuse, de fractures, de néphrolithiases, d'évènement cardiovasculaire, de décès, de modification de la qualité de vie et des signes neurocognitifs chez les sujets opérés comparés aux sujets surveillés. L'étude précédemment citée était la seule évaluant la densité minérale osseuse et qui décrivait l'effet bénéfique à 5 ans de la chirurgie [178]. La surveillance chez les sujets avec HPTP modérée sans indications chirurgicales est une option sécurisante, en particulier en ce qui concerne les conséquences osseuses et la qualité de vie. Cependant des études prospectives de cohorte sont souhaitables afin de confirmer son innocuité sur le long terme.

En conclusion, le choix de traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire est conditionné par différents critères cliniques, biochimiques, morphofonctionnels qui sont toutefois bien identifiés. Dans certaines situations plutôt anecdotiques, il est nécessaire de tenir compte des comorbidités associées et de toujours évaluer le risque par rapport au bénéfice pour les patients. Le traitement de l'HPTP n'est jamais une urgence thérapeutique et le clinicien doit prendre le temps de la réflexion avec son patient afin de déterminer la meilleure prise en charge.

CONCLUSION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP), représente, après les pathologies thyroïdiennes, l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'adulte, notamment chez la femme. Dans notre série, le sexe féminin était prédominant avec un pourcentage de 59%.

Aujourd'hui, l'HPTP est découverte fortuitement dans plus de 50% des cas grâce à l'introduction des examens de laboratoire automatisés.

Ses principales manifestations cliniques restent osseuses (ostéopénie, ostéoporose fracturaire) et rénales (lithiase, néphrocalcinose), mais plusieurs études récentes ont rapporté que l'hyperparathyroïdie primaire, peut être asymptomatique et ne se manifester que biologiquement.

Le diagnostic de cette affection est biologique basé sur la mise en évidence concomitante d'une calcémie élevée (normale dans 10% des cas), et d'un taux de parathormone (PTH) élevé. Dans notre série, on avait une élévation de calcémie chez 78% des patients et de la PTH chez tous les patients.

Le traitement curatif de l'HPTP est chirurgical malgré de nouvelles perspectives de traitements médicamenteux. L'objectif du geste chirurgical est de réséquer la totalité du tissu parathyroïdien pathologique et préserver 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 mini-invasive. Dans notre série, la voie d'abord était toujours une cervicotomie transverse.

Pour réussir l'acte chirurgical, trois principales conditions sont nécessaires:

✓ un diagnostic préopératoire certain

- ✓ une technique chirurgicale méticuleuse
- ✓ 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 anti PTH.

RESUMES

Résumé:

Introduction:

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est définie par une sécrétion excessive de la parathormone (PTH) toujours inappropriée à la valeur de la calcémie. Son incidence est de plus en plus élevée avec une prédominance plus marquée chez les femmes. Son diagnostic de certitude est biologique, le bilan radiologique sert à localiser la lésion parathyroïdienne pour guider le traitement chirurgical.

Objectif de l'étude :

Analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire.

Matériels et méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 27 patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire au service de chirurgie viscérale et d'oto-rhino-laryngologie au CHU Hassan II de Fès, durant une période allant de Janvier 2011 à décembre 2016.

Résultats :

La tranche d'âge [40-60 ans] était la plus représentative dans notre série, l'âge moyen était de 53 ans avec des extrêmes à 25 ans et 78 ans, et le sexe féminin était prédominant avec un pourcentage de 59%.

Les circonstances de découverte étaient dominées par les signes généraux de l'hypercalcémie à type d'asthénie et d'amaigrissement, les signes osseux et les signes rénaux. Le bilan biologique dans notre série, a révélé une calcémie élevée chez 78% des cas, normale chez 22% des cas, la PTHi était élevée chez tous nos patients. Le diagnostic topographique a comporté une échographie chez tous nos patients, sa sensibilité était de 81,4%, la scintigraphie parathyroïdienne au MIBI chez

89% des patients avec une sensibilité de 100%, le scanner cervico-thoracique chez 33% des cas avec une sensibilité de 100%.

Tous nos malades avaient bénéficié d'une hospitalisation (durée moyenne du séjour à 7,2 jr). Les patients qui présentaient une hypercalcémie (78%), ont bénéficié d'un traitement médical afin d'obtenir une normocalcémie avant le geste chirurgical. La chirurgie était réalisée sous anesthésie générale pour tous nos patients, et la voie d'abord était toujours une cervicotomie transverse classique, associé à une sternotomie dans un seul cas. Les suites opératoires ont été simples, l'hypocalcémie post-opératoire aigue était la seule complication retrouvée dans notre série chez 52% des patients.

Sur le plan histologique, la lésion anatomopathologique responsable de l'hyperparathyroïdie primaire était l'adénome parathyroïdien (81%), suivi de l'hyperplasie parathyroïdienne (19%).

L'évolution à moyen et à long terme était satisfaisante pour 10 patients, 2 patients ayant une hyperplasie parathyroïdienne ont présenté une récurrence, alors que le reste des patients ont été perdus de vue.

Conclusion :

La prise en charge chirurgicale de l'HPTP dans notre formation est en adéquation avec les standards internationaux. Elle doit néanmoins gagner à mieux évaluer les résultats à long terme en ayant moins de perdus de vue.

Enfin, les indications de cette chirurgie devront être réévaluées à la lumière des nouvelles thérapeutiques médicales et des avancées dans la chirurgie vidéo-assistée.

Abstract :

Introduction :

Primary hyperparathyroidism (PHPT) may be defined by a secretion of parathyroid hormone (PTH) always inappropriate in relation to serum calcium.

Its incidence is increasingly higher with a more pronounced predominance among women. Its certain diagnosis is the privilege of biology ; the radiological check up is used to locate the parathyroid lesion in order to guide surgical treatment.

Goal of the study :

To analyze the epidemiological, clinical, paraclinical, and therapeutic sides of patients operated for primary hyperparathyroidism.

Materials and methods :

We have, for this, a retrospective study wich includes 27 patients surgically treated for primary hyperparathyroidism in visceral surgery and Otorhinolaryngology departments at the Hassan II University Hospital of Fez ; during a period of 5 years from January 2011 to December 2016.

Results :

The age group [40-60 ans] was the most predominant in our serie ; the average age was 53 years with extremes at 25 years and 78 years ; the female sex was predominant with 59%.

The finding circumstances were dominated with general signs of hypercalcemia : asthenia and weight loss ; bony signs and renal signs.

The biological check up in our serie fund a high calcemia at 78% of cases ; normal at 22% of cases ; all patients had a high PTHI.

The topographical diagnosis included an ultrasonography for all patients

sensitivity was at 81,4% ; the scintigraphy with MIBI for 89% of patients with a sensitivity at 100% ; the cervico-thoracic CT-scan for 33% of cases with a sensitivity at 100%. The whole serie was hospitalized (average period stay at 7.2 days). Patients who had hypercalcemia (78%) was treated medically to obtain a normal value before surgery. Surgical treatment was under general anesthesia for all patients ; The classic transverse cervicotomy approach was always applied ; associated to a sternotomy in only one case. Postoperative sequelae was simple ; Acute postoperative hypocalcemia was the only complication found in our series in 52% of patients. Histologically, the pathologic lesion responsible for primary hyperparathyroidism was parathyroid adenoma (81%), followed by parathyroid hyperplasia (19%). Medium and long-term outcomes were satisfactory for 10 patients, 2 patients with parathyroid hyperplasia had recurrence, while the rest of the patients were lost to follow-up.

Conclusion:

The surgical management of HPTP in our training is in line with international standards. Nevertheless, it needs to gain better assessment of long-term outcomes by having fewer people lost to follow-up. Finally, the indications of this surgery will have to be re-evaluated in light of new medical therapeutics and advances in video-assisted surgery.

مطى

تقد يم :

فوط جانباً لدرقية لأولي هو تفاعى ا زحاً تهم لدقتا لدرقى، اللى يكون انما غير مناسباً لنسبة الى تكلس لدم عدوى ثزه ادماع تفاعى عدل ان تشلأ على بيل لنساء تشخده مخبرى باستمخد اقم قىم اشدعالي تحدد موقع آفة عدد جانباً لدرقية توجى لمعالج لجر اى.

الهدف من هذه الدراسة:

هؤد لىل لمظا هوا لوبائىة، السورىة و الةلاجىة طباً فقاً لى ال تطور على لمدى لقرىب ولبعىد للمضى للىن هؤعو للجر اة.

المرضى والطرق:

ىسدهذا لعمل على اسة بطرىقة رجعىة، هاذلر اسة عمد على قىم ل فكسبعة وعشرون موطبا هؤعو للجر اة من أجل فوط جانباً لدرقية لأولى بصلة لجر اة لبطنىة وصد لحة أمر ط لآذن لأف الحنبلأة لمرىك زسالأش فائى لىسن لآلنى فاس و ذك لى فآلؤم تده من بىابو 2011 لى بىابو 2016.

النتائج:

شرىة لسن ما بىن 40 و 60 سنة كلك مهىمته سفلس لآنا، متوسط عمر موطبا كان 53 عاماً و كان العمر لأدى هو 25 سنة و 78 سنة هوا عمر لأقى. و كلك لنساء كثر إصابة بنسبة 59 لمانئة. ظروفاد تشلفهذ المرض كلك فى أغلب لأحىان بظفل لعال لملأ لعاماً ل فوطاً لسىوام لدم (لآ تعب و فقد ان لوزن) وأمر طرأ لعضام اولك لى.

وكشدهذ ل فوصتاً لمخبرىة سفلس لآنا إن مسد توالى كلسىوم كان عالىا فى 78% من لآلات، طبىى فى 22% من لآلات، و كان هروائل غده لآلبدقوة تفاعى لآل لىمىع المرضى. لآل تشخىن المرضى كان عن طرق ال فوص بالمدى فى لىمىع لآلات بحساسىة تقرب 81 لمانئة فى حىن تقم فىذ مضانل غده لدرقىة فى 89 لمانئة من لآلات مع حساسىة 100 لمانئة لماسح اطوى الرقى المدرى لآل ز عدد 33 لمانئة من المرضى و كلكساسىة ته 400 لمانئة.

وقد لجرىبنا لجر اة لآلآل لآل لىمىع المرضى. و كلك فورة مبلط لعم لىة لجر اة عاىة حىث كان نقص كلس لدم لآل لىمىع لجر اة لىمىع المرضى. و كلك فورة مبلط لعم لىة لجر اة عاىة حىث كان نقص كلس لدم لآل لىمىع لجر اة لىمىع المرضى. و كلك فورة مبلط لعم لىة لجر اة عاىة حىث كان نقص كلس لدم لآل لىمىع لجر اة لىمىع المرضى. و كلك فورة مبلط لعم لىة لجر اة عاىة حىث كان نقص كلس لدم لآل لىمىع لجر اة لىمىع المرضى.

في ما يهزل تشريح لدققي ، كلك لآفة المضيفة لمسؤولة عن فرط جانباً لدرقية لأولي هجر ام
الغدة الجندرقية 81% ليهاظم غدة لدرقية 19%

كان لطور على لمدى لم توسط الطويل مضياً عدد 10 مضى ، بينما اثنان من المضى لذين
يعانون منظم غدة الجندرقية تكسو لبعلاج ، في حليخ تفي برقية المضى عن لأنظر.
وكان جميع المضى تقلدو العلاج لفيد تشد في (م توسط قاء 7.2 يوم). المضى لذين يعانون من
فرط اكلسيوم دم 78% قو العلاج الطي من أجل لصول لسيو ائيك لسل دم قبل لجر احة.

خاتمة:

العلاج لجر احي لفرط غدة الجنب درقية لحد تيتا ماشي لم علم عايل لولية. لكن من أجل قديم أفضل
لنتايج يجب تقطين عدد المولى خ تفيين عن لأنظر.
و أخيراً ، يجب إعادة قديم و احي هذه لجر احة على ضوء تقنيك الطيب الجديدة ، و تقدم لجر احة
بمساعدة فيديو.

BIBLIOGRAPHIE

1. M.Babey, P. Kopp

Hyperparathyroïdie primaire

Forum Med Suisse. 2009 ; 9 (44) :791-97

2. Ph. Bonnichon

Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes.

J Chir 2006,143, N°2.

3. Wermer P

Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.

Am J Med 1954;16 : 363-75.

4. Ph.Bonnichon

Exérèse des adénomes parathyroïdiens sous anesthésie locale.

J Chir 2006 ; 143 :109-110.

5. J. Langman

Embryologie médicale

Pradel 7ème édition 2003.

6. Bigorre M.

Kystes et fistules congénitaux de l'enfant.

Ann Chir Plast Esthet (2016)

7. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R

Surgical anatomy of human parathyroid glands.

Surgery 1982; 95: 14-21.

8. Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R.

Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001

9. Frank H. Netter, John T. Hansen

Atlas d'anatomie humaine.

3ème édition, section tête et cou: Glandes parathyroïdes et pharynx. Edition

2007

10. Stevens A. et Lowe J.
Human histology, 2ème édition, Mosby 1997
11. Poirier J., Ribadeau D.
Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997
12. Torres P.U.
The need for reliable serum parathyroid hormone measurements *Kidney Int.* 2006; 70 (2): 240-243.
13. Houillier P.
Physiologie des parathyroïdes.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-011-C-10, 2008.
14. Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, Baba H, Levine MA, Kronenberg HM.
Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism.
J Clin Invest 1990;86:1084-7.
15. Hashizume Y, Waguri S, Watanabe T, Kominami E, Uchiyama Y.
Cysteine proteinases in rat parathyroid cells with special reference to their correlation with parathyroid hormone (PTH) in storage granules.
J Histochem Cytochem 1993;41:273-82.
16. Ikeda K, Weir EC, Mangin M, Dannies PS, Kinder B, Deftos LJ, et al.
Expression of messenger ribonucleic acids encoding a parathyroid hormone-like peptide in normal human and animal tissues with abnormal expression in human parathyroid adenomas.
Mol Endocrinol 1988;2:1230-6.
17. Rodda CP, Kubota M, Heath JA, Ebeling PR, Moseley JM, Care AD, et al.
Evidence for a novel parathyroid hormone-related protein in fetal lamb parathyroid glands and sheep placenta: comparisons with a similar protein implicated in humoral hypercalcaemia of malignancy.
J Endocrinol 1988;117:261-71

18. Berson SA, Yalow RS.

Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma.

J Clin Endocrinol Metab 1968;28:1037-47.

19. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, et al:

Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor.

Endocrinology 142:1386-1392, 2001.

20. Porterfield, SP & White, BA

Endocrine Physiology 2008, 3rd Edition, Mosby/Elsevier, Philadelphia.

21. Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, et al

Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium.

Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:2732-6.

22. Karpf DB, Arnaud CD, Bambino T, Duffy D, King KL, Winer J, et al.

Structural properties of the renal parathyroid hormone receptor: hydrodynamic analysis and protease sensitivity.

Endocrinology 1988; 123:2611-20.

23. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR.

Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxylterminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands.

Endocr Rev 2005;26:78-113.

24. Parfitt A.M.

The action of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone diseases. II: PTH and bone cells: bone turnover and plasma calcium regulation. *Metabolism*.1996; 25: 279-239

25. Publication du CUEN

Physiologie et physiopathologie rénales (2013-2017)

<http://www.cuen.fr/lmd/spip.php?article29>

26. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al

Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366:575-80.

27. Garrett J, Capuano I, Hammerland L, Hung B, Brown E, Hebert S, et al.

Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs.

J Biol Chem 1995;270:12919-25.

28. Brauner-Osborne H, Jensen AA, Sheppard PO, Brodin B, KrosgaardLarsen P, et al. Cloning and characterization of a human orphan family C G-protein coupled receptor GPRC5D.

Biochim Biophys Acta 2001; 1518:237-48.

29. WeckslerWR, Ross FP, Mason RS, Posen S, NormanAW.

Biochemical properties of the 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 cytoplasmic receptors from human and chick parathyroid glands.

Arch Biochem Biophys 1980;201:95-103.

30. Patron P, Gardin J, Borensztein P, Prigent A, Paillard M.

Marked direct suppression of primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol.

Miner Electrolyte Metab 1989;15:321-5.

31. Torres P.U. Prie D., Beck L., Friedlander G.
New therapies for uremic secondary hyperparathyroidism
J. Ren. Nutr. 2006; 16 (2): 87-99.
32. Vetter T, Lohse MJ.
Magnesium and the parathyroid.
Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002 Jul;11(4):403-10.
33. M. Courbebaisse, J.-C. Souberbielle.
Phosphocalcic metabolism: Regulation and explorations
Néphrologie & Thérapeutique 7 (2011) 118-138.
34. Peter A. Friedman, William G. Goodman
American Journal of Physiology - Renal Physiology Published 6 April
2006 Vol. 290 no. 5, F975-F984.
35. J-L Wémeau.
Le point sur hyperparathyroïdie primaire.
Journal de Radiologie. Vol 90, N° 3-C2 - mars 2009, pp. 392-396.
36. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP.
The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary
hyperparathyroidism.
Am J Med 1999;107:561-7.
37. Ph. Chanson, A. Murat, G. Cadiot, A. Calender, Genem.
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1.
Médecine thérapeutique / Endocrinologie. 2000;1(3):244-58.
38. www. chu-bordeaux.fr
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou NEM2
Auteur : Collège d'endocrinologie, version septembre 2012.
39. N. Pieri-Balandraud , P. Hugueny , J.F. Henry , H. Tournebise , C. Dupont
LA REVUE DE MEDECINE INTERNE, Vol 22 - N° 5 ,P. 460-464 - mai 2001 (publiés par
Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001)

40. www.medix.free.fr
Hyperparathyroïdie primitive. Encyclopédie médicale Medix 2014
41. DeLellis RA
Modern Pathology. 2011 Apr 24 Suppl 2:S78-93
42. D.PICIU, A.PICIU, E . BARBUS, C. PESTEAN, M. IULIA LARG, and BOGDAN
Primary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a confusing and forgotten diagnosis
Clujul Med. 2016; 89 (4): 555-558.
43. Arcot R, Moorthy SN, Rao S.
Hyperparathyroidism revisited - Old wine in new bottles!.
Indian J Endocr Metab 2011;15:194-7
44. <http://library.med.utah.edu/WebPath/ENDOHTML/ENDO113.html>
45. A. Hertig, G. Maruani, M. Paillard et P. Houillier
Néphrologie Vol. 21 n° 6 2000, pp. 283-290.
46. Cazalda-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Delvox B, et al.
Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique. SFE.
Conférence de consensus 2004.
47. Wermers RA, Khosla S, Atkinson AJ, et al.
The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992.
Ann Intern Med 1997; 126: 433-40.
48. Houillier P, Maruani G, Eladari D, et al.
Hyperparathyroïdie primitive. Encycl Med
Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-012-B-10, 2002, 9p.
49. Mazzaglia P J, Berber E, Kovach A, et al.
The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. Arch Surg
2008; 143: 260-65.

50. Dang Christine.

Mode de découverte de l'hyperparathyroïdie primaire.

Étude rétrospective de cohorte de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire adressés à Lariboisière. Janvier 2016 à Paris. P:30

51. Claire Blanchard-Louis.

Les symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée

Juin 2012 à Nantes. P:36.

52. I. Hariga, S. Zribi, K. Khamassi, O. Ben Gamra, Y. Skouri, M. Ben Amor,

Ch. Mbarek, A. El Khedim.

prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire : à propos de 25 cas et revue de la littérature.

J. tun orl - n° 19 décembre 2007.

53. Barbra S. Miller, Justin Dimick, Reid Wainess, Richard E. Burney.

Age- and Sex-Related Incidence of Surgically Treated Primary Hyperparathyroidism

World J Surg (2008) 32:795–799.

54. Rasmuson T, Damber L, Johansson L, Johansson R, Larsson LG.

Increased incidence of parathyroid adenomas following X-ray treatment of benign diseases in the cervical spine in adult patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:731-4.

55. N. Pieri-Balandraud, P. Hugueny, J.F. Henry, H. Tournebise, C. Dupont.

Hyperparathyroïdie induite par le lithium. Un nouveau cas

Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 460-4.

56. M. Khedher, I. Rachdi, Z. Aydi, L. Baili, B. Bendhaw, F. Boussef.

Hyperparathyroïdie primaire : à propos de 29 observations.

SFE Bordeaux 2016 / Annales d'Endocrinologie 77 (2016) 435–452.

57. Silverberg S, Bilezian J.
Primary hyperparathyroidism: still evolving.
J Bone Mineral Res. 1997; 12 : 256-62.
58. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L.
Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2377-85.
59. Silverberg SJ, Bilezikian JP.
Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. The parathyroids: basic and clinical concepts.
2nd ed NewYork: Raven Press; 2001. p. 349-60.
60. Mollerup CL, Lindewald H.
Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy.
World J Surg 1999;23:173-5.
61. Evan AE, Lingeman JE, Coe FL, Miller NL, Bledsoe SB, Sommer AJ, et al.
Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones.
Kidney Int 2008;74:223-9.
62. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al.
Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop.
J Clin Endocrinol Metab 2014;jc20141415.
63. G. Crouzeix, V. Kerlan.
Hyperparathyroïdie primaire : nouveaux concepts, nouvelles recommandations.
Annales d'Endocrinologie 75 (2014) S21-S36.

64. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, et al.
Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients.
The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS).
Clin Endocrinol (Oxf) 2010;73:30-4.
65. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al.
Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary
hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2255-61.
66. Ostrow J, Blandshard G, Gray S.
Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism.
Am J Med 1960; 24: 760.
67. Ray JM, Squires PE, Curtis SB, et al.
Expression of the calcium-sensing receptor on
human antral gastrin cells in culture.
J Clin Invest 1997; 99: 2328-33.
68. Bess M, Edis A, Heerden JV.
Hyperparathyroidism and pancreatitis.
Chance or a causal association JAMA 1982; 243: 246-7.
69. Turken S, Cafferty M, Silverberg SJ, et al.
Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary
hyperparathyroidism.
Am J Med 1989; 87: 553-7
70. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC.
Psychologic symptoms before and after surgery.
Am J Med 1994 ; 96 : 101-06.

71. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, et al.
High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria.
Aust N Z J Med 1998;28:173–8.
72. Silverberg SJ, Gao P, Brown I, et al.
Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4725–30.
73. Catherine Cormier.
Hyperparathyroïdie primitive.
Revue du rhumatisme monographies 79 (2012) 233–238
74. Frank–Raue K, Leidig–Bruckner G, Haag C, et al.
Inactivating calcium–sensing receptor mutations in patients with primary hyperparathyroidism.
Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75:50–5.
75. Souberbielle JC, Lawson–Body E, Hammadi B, et al.
The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D–sufficient subjects.
J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3501–4.
76. Boudou P, Hibrabim F, Cormier C, et al.
Potential utility of high preoperative levels of serum type I collagen markers in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism with respect to their short–term variations after parathyroidectomy.
J Bone Miner Metab 2009;27:240–6.
77. Souberbielle JC, Maury E, Friedlander G, et al.
Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT).
J Steroid Biochem Mol Biol 2010;121:199–203.

78. Grey A, Lucas J, Horne A, et al.

Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency.

J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2122-6.

79. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, et al.

Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3541-3.

80. Mchenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A.

Oral calcium load test: diagnostic and physiologic implications in hyperparathyroidism. Surgery. 1990;108 : 1026-1032.

81. Souberbielle JC.

Traite d'endocrinologie : Exploration biologique du métabolisme phosphocalcique et osseux.

Philippe Chanson et jaques Young, médecine-science. 2007; 73: 534-540.

82. Ljunghall S, Larsson K, Lindh E, Lindqvist U, Rastad J, Aerstrom G et al.

Disturbance of basal and stimulated serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism.

Surgery. 1991; 110: 47-53.

83. Leila CHAD

Les hyperparathyroïdies primaires a propos de 12 cas.

84. H. Dhoub, B. Hammami, A. Ben thabet, M. drira.

Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire : techniques et resultats.

85. Azria A, Beaudreuil J, Juquel JP, et al.

Brown tumor of the spine revealing secondary hyperparathyroidism. Report of a case.

Joint Bone Spine, 2000; 67:230-3.

86. Ashebu SD, Dahniya MH, Muhtaseb SA, et al.
Unusual florid skeletal. Manifestations of primary hyperparathyroidism.
Skeletal Radiol. 2002;31:720-3.
87. I Hmamouchi · E Renard · E Thomas · L Missounga · F Blotman ·
Fracture from brown tumor due to parathyroid adenoma secondary to vitamin
D deficiency.
Journal de radiologie Vol 89, N° 9-C1 - septembre 2008 pp. 1109-1112.
88. L. Toufiki, S. Chbicheb, L. Abdellaoui, W. El Wady
Tumeur brune maxillaire révélant une hyperparathyroïdie primitive: à propos
d'un cas (2013).
www.Lecourrierdudentiste.com
89. Nassar K, et al.
Ostéoalgies révélatrices de tumeurs brunes liées à une hyperparathyroïdie.
Presse Med. © 2016 Elsevier Masson SAS.
90. Udelsman R, Pasioka JL, Sturgeon C, et al.
Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the
Third International Workshop.
J Clin Endocrinol Metab 2009;94:366-72.
91. B Richard.
Le point sur hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie.
Journal de Radiologie Vol 90, N° 3-C2-mars 2009 pp. 397-408.
92. Yousof Alabdulkarim and Edgard Nassif
Sestamibi (99mTc) scan as a single localization modality in primary
hyperparathyroidism and factors impacting its accuracy.
Indian J Nucl Med. 2010 Jan-Mar; 25(1): 6-9.
93. Bergman JA.
Thallium/technetium subtraction scanning for primary hyperparathyroidism;
scan sensitivity effect on operative time.
Ear Nose and Throat Journal. 1999; 77: 404-407

94. Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T, et al.
Pre-operative localization of hyperfunctionnal parathyroid tissue with 11C-methionine PET.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1405-12.
95. <http://www.medix.free.fr>
Imagerie normale et pathologique de la thyroïde et des parathyroïdes.
Copyright 2017 © Medix.free.fr - Encyclopédie médicale Medix.
96. O Ernst
Hyperparathyroïdie : applications du scanner et de l'IRM.
J Radiol 2009;90:409-12.
97. C.Billotey, J, L. Peix.
Imagerie normale et pathologique des glandes parathyroïdes.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 32-710-A-10, 2009.
98. Y Fulla, P Bonnichon, F Tissier, T Delbot, B Richard, X Bertagna, P Legmann.
Le point sur biologie de l'hyperparathyroïdie primaire : prélèvements veineux étagés.
Journal de Radiologie, Vol 90, N° 3-C2- mars 2009 pp. 413-421.
99. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr
JT. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop.
J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335-9.
100. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ
Normocalcemic primary hyperparathyroidism : further characterization of a new clinical phenotype.
J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 3001-5.

101. Hosking DJ.
Calcium homeostasis in pregnancy.
Clin Endocrinol OXF. 1996; 45: 1-6.
102. Iqbal N, Steinberg H, Aldasouq S, Edmondson JW.
Nephrolithiasis during pregnancy secondary to primary hyperparathyroidism.
Urology. 2001; 57 : 554.
103. Linquette M, Proye C, Cappoen JP.
L'endocrinologue praticien et les hyperparathyroïdies primaires atypiques.
Rev Franc Endocrinol .1988 ; 29 : 429-436.
104. alain Krivitzky
Déficit vitaminique D et hyperparathyroïdie primaire : quelles conséquences pour la prise en charge ?
Mises au point cliniques d'Endocrinologie : Paris, 26-27 novembre 2010.
105. Catherine Cardot-Bauters
Les hyperparathyroïdies primaires familiales.
Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XV - n°3 - mars 2011.
106. P. Chanson, A. Murat, G. Cadiot, A. Calender.
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 10-036-A-05, 2009.
107. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr.
A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism
from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:359-72.
108. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF.
Parathyroid cancer. Semin Oncol 2010;37:580-90.
109. Digonnet A, Carlier A, Willemsse E, Quiriny M, Dekeyser C, Saint Aubain N, et al.
Parathyroid carcinoma: a review with three illustrative cases. J Cancer 2011;2:532-7.

110. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al.
Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004;26:716-26.
111. Insogna K.
Humoral hypercalcemia of malignancy : the role of the parathyroid hormone related protein.
Endocrinol Metab Clin North Am 1990;18:779-94.
112. Stewart A, Broadus A.
Parathyroid hormone related protein: coming of the age in the 1990s.
J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1410-4.
113. C. Guidon
Hypercalcémies sévères.
EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114-131.
114. Rose-Marie Javier
Hyperparathyroïdies secondaires (hors insuffisance rénale)
Revue du rhumatisme monographies 79 (2012) 239-243.
115. P. Thomopoulos.
Nouveautés thérapeutiques dans l'hyperparathyroïdie primitive.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 10-012-B-20, 2005.
116. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD.
The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2003; 58: 5644-9.
117. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA.
Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 135-41.
118. Bradwell AR, Harvey TC.
Control of hypercalcemia of parathyroid carcinoma by immunisation.
Lancet 1999;353: 370-3.

119. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, Mead GP, Schmidt-Gayk H, Ghaye B, et al.
Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3413–20.
120. Gallagher JC, Nordin BE.
Treatment with oestrogen of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women.
Lancet 1972;1:503–7.
121. Marcus R.
Estrogens and progestins in the management of primary hyperparathyroidism.
J Bone Miner Res 1991; 6(suppl2):125–9.
122. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR.
Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. Four year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. Arch Intern Med 2000;160:2161–6.
123. Rubin MR, Lee KH, McMahon J, Silverberg SJ.
Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1174–8.
124. Rossini M, Gatti D, Isoria G, Sartori L, Braga V, Adami S.
Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism.
J Bone Miner Res 2001;16:113–9.
125. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al.
Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized placebo-controlled study.
J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3319–25.

126. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al.
Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop.
J Clin Endocrinol Metab 2014:jc20141413.
127. M Tassart O Bah, SPerie, M Lefevre, D Facon, M Gibeault, J Lacau St Guily, C Marsault.
Hyperparathyroïdie primaire: apport de l'échographie et de la scintigraphie MIBI au repérage préopératoire des glandes parathyroïdes. Paris – France.
- 128.. N. Guevara, L. Castillo, J. Santini
Chirurgie des glandes parathyroïdes.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 46-465, 2006.
129. A. Taieb , M. Seman , F. Menegaux , C. Trésallet
Parathyroïdectomie par abord focalisé pour hyperparathyroïdie primaire technique chirurgicale.
Journal de Chirurgie Viscérale (2013) 150, 438—441.
130. Irvin, G.L., 3rd, V.D. Dembrow, and D.L. Prudhomme
Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay.
Surgery, 1993. 114(6): 1019-22.
131. Eugenio Panieri, Johan Fagan
Open access atlas of otolaryngology, head & neck operative surgery
<http://www.entdev.uct.ac.za/>
132. Bernard Guerrier, Michel Zanaret, Guy Le Clech, José Santini.
Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde
Ann. A4 Monographie 2006 110906 11/09/06 16:04 Page 8

133. L. Arnalsteen a, J.L. Quievreux a, D. Huglo b, F. Pattou a, B. Carnaille a, C. Proye a
Réinterventions pour hyperparathyroïdisme primaire persistant ou récidivant. Soixante-dix sept cas sur 1888 opérés
Annales de chirurgie 129 (2004) 224-231.
134. Pachman KS. Demeure MJ.
Indications for parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism.
Surg clin North Am, 1995, 75: p 465-482.
135. Courant O. Letessier E.
Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie secondaire des insuffisants rénaux chroniques. J Chir 1993, 130, 327.
136. Henry Jfr, Denizot A, Audiffert J.
Results of reoperative for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients.
World J. Surg.1990, 14, 303-310.
137. L. Negrier
Performances de la scintigraphie double isotope ^{99m}Tc-MIBI/¹²³I avec collimateur sténopé et de l'échographie dans la localisation des parathyroïdes pathologiques en cas d'hyperparathyroïdie : 17 ans d'expérience au CHU de Limoges.
Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de Limoges, faculté de médecine soutenue Le 16/10/2012.
138. Sari S, Erbil Y, Ersöz F, Olmez A, Salmaslıoğlu A, Adalet I, et al.
Radio-guided excision of parathyroid lesions in patients who had previous neck surgeries: A safe and easy technique for re-operative parathyroid surgery.
International Journal of Surgery. 2011;9(4):339-42.

139. Dubost C. Bouteloupp P.

Explorations médiastinales par sternotomie dans la Chirurgie de l'hyperparathyroïdie (Paris). 1988, 125, 11, p: 631-637.

140. Kraimps JL, Margerit D, Barbier J.

Conduite à tenir en cas de cervicotomie blanche pour hyperparathyroïdie primaire.

Ann Clin. 1995 ; 49 : 138-142.

141. J.F. Henry, F. Sebag, S. Van Slycke.

Chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire en 2008.

Médecine Nucléaire 33 (2009) 28-32.

142. 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

143. H. Idrissi

Chirurgie des parathyroïdes.

Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, Maroc, Marrakech

144. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr. BC.

A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003.

Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:359-72.

145. Carter AB, Howanitz PJ.

Intraoperative testing for parathyroid hormone. A comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature.

Arch Pathol Lab Med 2003;127:1424-42.

146. Zacharion Z., Buhr H.
Preoperative diagnostics and surgical management of tertiary hyperparathyroidism after chronic renal failure.
Eur. J. pediatr surg 5, 1995, p288-291.
147. R. Lahiani, K. Khamassi, A. Dhaouadi, Z. Attia, N. Kaffel, D. Najeh, M. Ben Salah, H. Hajri.
Diagnostic et prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire
J. tun ORL - n° 25 Décembre 2010
148. B.Vergès, J.P.Cercueil, D. Jacob, G. Vaillant, J.M. Brun.
Traitement des adénomes parathyroïdiens par alcoolisation sous contrôle échographique.
Annales de chirurgie, Volume 125, n° 5 ,pages 457-461 (juin 2000).
149. Leboff M, Miulec K.
Hypercalcemia: clinical manifestation, pathogenesis, diagnosis and management In: Favus M, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.
Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. 2003, p, 225-30.
150. Ljunghall S, Larsson K, Lindh E, Lindqvist U, Rastad J, Aerstrom G et al.
Disturbance of basal and stimulated serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism.
Surgery.1991;110:47-53
151. NIH conference.
Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement.
Ann Intern Med 1991;114:593-7.
152. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al.
Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century.
J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353-61.

153. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT.
Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop.
J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335–9.
154. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry JF, et al.
Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: French society of endocrinology expert consensus.
Ann Endocrinol (Paris) 2006;67:7–12.
155. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al.
The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years.
J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3462–70.
156. G. Maruani, N. Cornière, L. Nicolet, S. Baron, M. Courbebaisse, S. Renaud, P. Houillier
Hyperparathyroïdie primitive.
La revue de médecine interne 34(2013)605–613.
157. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R.
Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review.
Eur Heart J 2004;25: 1776–87.
158. C. Blanchard, E. Mirallié, M. Mathonnet
Hyperparathyroïdie primaire sporadique
Journal de Chirurgie Viscérale (2010) 147, 360—370
159. Prof. Dr méd. Olivier Lamy, Dr méd. Delphine Stollb, Dr méd. Elena Gonzalez
L'hyperparathyroïdie primaire
Swiss Medical Forum – Forum Médical Suisse 2017;17(18):406–41

160. 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.
161. Tohme Jf, Bilezikian Jp
Hypocalcemic emergencies.
Endocrinol Metab Clin North Am 1993 ; 22 : 363-375.
162. 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.
163. Pott L, Swick JT, Stack Jr. BC.
Assessment of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery with laryngeal mask airway.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133: 266-9.
164. Hensel P, Roizen Mf
Patients with disorders of parathyroid function.
Anesthesiol Clin North Am 1987 ; 5 : 287-297.
165. Sonner JM, Hynson JM, Clark O, Katz JA.
Nausea and vomiting following thyroid and parathyroid surgery.
J Clin Anesth 1997; 9: 398-402.
166. Wémeau JL, Gilliot-Valtille E, Bizard JP et al.
Current concepts in primary hyperparathyroidism.
Horm Res.1989; 32:93-6.
167. Fritz-Line Vélayoudom Céphise
Traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire
MCED n°86 – Janvier 2017
168. E. Hindié, D.Taïeb
Scintigraphie parathyroïdienne dans l'hyperparathyroïdie primitive : quelques considérations récentes.
Médecine Nucléaire (2014)

169. Adbdelhadi M, Nordenstrom.

Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism.

Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 3845-3851

170. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, et al.

Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study.

J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1951-8.

171. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP.

A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery.

NEngl J Med 1999;341:1249-55.

172. W.B. Inabnet , L. Biertho

Chirurgie parathyroïdienne dirigée : une série de 100 patients consécutifs.

Annales de Chirurgie 127 (2002) 751-756

173. Fraser WD.

Hyperparathyroidism.

Lancet. 2009; 374:145-58.

174. Mihai R.

Endocr Surg 2014; 32: 548

175. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al.

Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop.

J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3561-69.

176. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.

The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism.

JAMA Surg 2016; 151:959- 968.

177. Hasse C, Sitter H, Bachmann S, et al.

How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism?

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108:265-74. 43.

178. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al.

Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:1359-67. 44.

179. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al.

The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years.

J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3462-70 45.

180. Singh Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, et al.

Comparative efficacy of parathyroidectomy and active surveillance in patients with mild primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis.

V Osteoporos Int 2016; 27:3395-3407.

181. H.G. Burkitt, A.Stevens, J.S.Lowe, B.Young.

Wheater Anatomie pathologique.

3ème édition.1996, p.233

[*] : Images prises au service de chirurgie viscérale A au CHU HASSAN II de FES.