UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

****

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

*****

ANNEE 2013 **N^{O} 729**

Parathyroïdectomie au cours des Hyperparathyroïdies secondaires et tertiaires chez l'hémodialysé chronique : à propos de 6 cas

MEMOIRE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN NEPHROLOGIE

PRESENTE ET SOUTENU PUBLIQUEMENT

LE 14 MAI 2013

PAR

Dr. Imad KHOUNIGERE

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT:	**M. Boucar**	**DIOUF**	**: Professeur**
MEMBRES :	**M. Abdou**	**NIANG**	**: Professeur**
	M. El Hadji Fary	**KA**	**: Maître de Conférences Agrégé**
	M. Malick	**NDIAYE**	**: Maître de Conférences Agrégé**
DIRECTEUR DE MEMOIRE:	**M. Abdou**	**NIANG**	**: Professeur**
CO-DIRECTEUR:	**M. Mouhamadou Moustapha**	**CISSE**	**: Assistant**

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR

Site Web: ***www.bu.ucad.sn***
Mail: ***bu@ucad.edu.sn***
Tél: ***+221 33 824 69 81***
BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

A notre maitre et président de jury
Monsieur le Professeur Boucar Diouf

Aucune expression ne pourrait traduire l'immense honneur que vous nous faites en présidant notre jury de mémoire. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines ont suscité en nous une grande admiration et seront pour nous l'exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ses quelques lignes la fierté que nous éprouvons de compter parmi vos élèves. Cher Maître, veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre plus grande reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A notre maitre et directeur de mémoire
Monsieur le Professeur Abdou Niang

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de nous confier et diriger ce travail riche d'intérêt, en espérant être à la hauteur de vos attentes. Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance et disponibilité. Vos encouragements, vos conseils judicieux et votre aide précieuse ont pour beaucoup contribué à la réalisation de ce travail. Votre rigueur scientifique ainsi que vos qualités pédagogiques et humaines ont toujours suscité en nous une profonde estime. Nous ne saurons jamais trouver ici les mots pour vous exprimer notre profonde gratitude, notre respectueuse admiration et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge
Monsieur le Professeur El hadji Fary Ka

Nous vous remercions du grand bonheur et du privilège que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien être des patients. C'est avec sincérité que nous exprimons notre admiration pour le professeur mais aussi pour l'homme que vous êtes. Nous avons pu, cher maitre, au cours de notre formation apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre estime et notre plus grande considération.

A notre maitre et juge
Monsieur le Professeur Malick Ndiaye

Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger notre travail. C'est là un très grand honneur que vous nous faites. Votre parcours professionnel, vos qualités humaines et scientifiques ne peuvent que susciter notre estime et notre profond respect. Nous vous prions de trouver ici l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A Monsieur le Docteur Mouhamadou Moustapha Cisse

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de codiriger ce travail. Votre encadrement constant, votre générosité, vos conseils, vos remarques constructives et votre confiance, nous ont permis de mener ce travail à terme. Cher Maître, nous vous serons toujours reconnaissants.

A ma famille, notamment mes parents, votre soutien, vos encouragements et vos innombrables sacrifices sont à l'origine de mon succès, à ma très chère sœur, à ma grande mère hajja Aicha, à la mémoire de mes grands-parents et de ma deuxième mère hajja fatna « yaya », A ma tante Saida et mon oncle Aziz, Au reste de la famille, merci pour votre amour, vos encouragements et votre confiance.

A mes amis (ies).

A tout le personnel du service de Néphrologie du CHU Aristide Ledantec.

A mes camarades de promotion et à tous les étudiants en DES de Néphrologie, pour ces 4 années riches en expérience et en émotions.

Aux malades de néphrologie et d'hémodialyse.

Au Sénégal, pays de la teranga, mon deuxième pays.

SOMMAIRE

DEDICACES ET REMERICEMENTS 1

LISTE DES ABREVIATIONS 8

LISTE DES FIGURES 9

LISTE DES TABLEAUX 10

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE

I-GENERALITES 14

I-1 HISTORIQUE 14

I-2 EPIDEMIOLOGIE 14

I-3 RAPPELS 15

I-3-1-Embryologie 15

I-3-2-Anatomie 15

I-3-3-Anatomopathologie 19

I-3-4-Physiologie 20

I-4 PATHOGENIE 21

II-FACTEURS FAVORISANT LE RECOURS A LA PARATHYROIDECTOMIE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE 24

III-DIAGNOSTIC POSITIF 26

III-1- Signes Cliniques 26

III-2- Biologie 29

III-3- Radiologie 31

III-4- Biopsie osseuse 37

IV-TRAITEMENT 37

IV-1 BUT 37
V-2 MOYENS 38
IV-2-1-TRAITEMENT MEDICAL 38
IV-2-2-TRAITEMENT CHIRURGICAL 41
DEUXIEME PARTIE
I-TYPE ET CADRE DE L'ETUDE 51
II-METHODOLOGIE.....51
III-LES OBSERVATIONS CLINIQUES.....52
III-1-Observation clinique N°1 52
III-2-Observation clinique N°2 53
III-3-Observation clinique N°3 55
III-4-Observation clinique N°4 57
III-5-Observation clinique N°5 58
III-6-Observation clinique N°6 61
IV-DISCUSSION 64
IV-1- Aspects épidémiologiques 64
IV-2- Aspects cliniques 64
IV-3- Aspects biologiques 65
IV-4- Aspects radiologiques.....67
IV-5- Aspects thérapeutiques 70
IV-6- Aspects histologiques 61
IV-7- Aspects évolutifs 75
V-LIMITES DE L'ETUDE.....77
VI-PERSPECTIVES..... 78

CONCLUSION.....79

BIBLIOGRAPHIE.....82

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ATS : Artère thyroïdienne supérieure

ATI : Artère thyroïdienne inferieure

CaSR : Calcium-sensing receptor

CC : Cinacalcet

DFG : Débit de filtration glomérulaire

FAV : Fistule artério-veineuse

FGF-23 : Fibroblast growth factor

HPT : Hyperparathyroïdie

IGF1 : Insulin-like growth factors-1

IL6 : Interleukine 6

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDOQI : kidney disease outcomes quality initiative

PTX : Parathyroïdectomie

P3 : Parathyroïdes inferieures

P4 : Parathyroïdes supérieures

PAL : Phosphatase alcaline

TNFx : Tumor necrosis factor

VDR : Vitamin D receptor

99mTC-MIBI : Technétium – Méthoxy IsoButyl Isonitrile

LISTE DES FIGURES

Figure 1 **:** Zone de distribution des glandes parathyroïdes 18

Figure 2 **:** Vascularisation des glandes parathyroïdes.....19

Figure 3 **:** Histopathologie des hyperparathyroïdies 20

Figure 4 **:** Evolution pathologique des glandes parathyroïdes chez l'hémodialysé chronique 24

Figure 5 **:** Acro-ostéolyse des phalanges distales, tumeur brune du Scaphoïde 33

Figure 6 **:** Adénome parathyroïdien situé en arrière du pôle inférieur du lobe thyroïdien d'aspect bilobé.....34

Figure 7 **:** Scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc-MIBI objectivant une ectopie parathyroïdienne 36

Figure 8 **:** Relocalisation du moignon restant au cours d'une parathyroïdectomie sub-totale.....44

Figure 9 **:** Parathyroïdectomie totale avec implantation de tissu parathyroïdien dans l'avant-bras non dominant 45

Figure 10 : Images échographiques en coupe transversale en faveur d'un goitre.....54

Figure 11 : Image échographique en coupe longitudinale montrant un adénome parathyroïdien gauche.....56

Figure 12 : Vue macroscopique de la glande parathyroïdienne gauche hyperplasique 61

Figure 13 : Courbe montrant l'évolution de la PTH chez les patients étudiés ..76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Perturbations biologiques au cours des HPT chez l'hémodialysé chronique 31

Tableau II : Indications de la parathyroïdectomie au cours des HPT chez l'hémodialysé chronique..... 42

Tableau III : Tableau récapitulatif regroupant les données des observations..... 63

INTRODUCTION

L’hyperparathyroïdie est définie par une hypersécrétion de la parathormone intacte par une ou plusieurs glandes parathyroïdes. Elles existent sous plusieurs formes primitive, secondaire ou tertiaire.

Chez l’insuffisant rénal chronique, l’hypersécrétion de la parathormone est secondaire aux anomalies du métabolisme phosphocalcique, conséquences de la réduction néphrotique. Elle peut être observée alors que le débit de filtration glomérulaire est encore modérément diminué (60 à 80 ml/min). C’est donc une complication quasi constante de l’insuffisance rénale chronique **[1]**.

À côté de ces facteurs physiopathologiques classiques, les données récentes sur le couple FGF-23–protéine Klotho nous donnent un aperçu de la complexité des mécanismes de régulations, et de leurs perturbations liées à la MRC **[2]**.

Cette hyperparathyroïdie dite secondaire est caractérisée par une hyperplasie des glandes parathyroïdes diffuses puis nodulaires, avec diminution progressive de la sensibilité des récepteurs du calcium (CaSR) et de la vitamine D (VDR), associée à une concentration élevée de l’hormone parathyroïdienne circulante. **[3,4]**.

L’hyperparathyroïdie tertiaire correspond à l’autonomisation d’une hypersécrétion excessive de parathormone secondaire à une hypocalcémie chronique due à l’insuffisance rénale chronique, ou plus rarement à une malabsorption digestive, entrainant une hypercalcémie.

Elle peut survenir aussi après une transplantation rénale réussie, du fait de l’involution des glandes parathyroïdes hyperplasique qui demeurent hyperactives et autonomes **[5]**.

L’évaluation du retentissement clinique, biologique et radiologique de l’hyperparathyroïdie a été grandement facilitée par le dosage immunométrique de la PTH 1-84, de même que le développement des techniques d’imagerie a

rendu aisé le diagnostic topographie des lésions des glandes parathyroïdes, qu'elles soient en position habituelle ou ectopique.

Le traitement de l'HPT secondaire est avant tout préventif et consiste à corriger les facteurs pathogéniques notamment la rétention phosphorée, l'hypocalcémie et le déficit en calcitriol. La prise en en charge médicale a été révolutionnée par l'avènement des calcimimetiques. Le traitement chirurgical n'est proposé qu'en cas d'inefficacité du traitement médical.

Le traitement chirurgical permet cependant d'obtenir de bons résultats chez le dialysé dans la mesure où les indications sont bien posées, et où un traitement médicamenteux adapté est mis en route après la parathyroïdectomie pour prévenir la récidive de la pathologie. Enfin, la parathyroïdectomie restera le seul traitement efficace en cas d'hyperparathyroïdie tertiaire **[6]**.

Les critères biologiques utilisés pour identifier les HPT étaient : pour l'HPT secondaire, une PTHi supérieure à 300 pg/ml avec des PAL totales supérieures à 120 UI/L et des calcémies inferieures à 2,5 mmol/L ; pour l'HPT tertiaire, une PTHi supérieure à 300 pg/ml avec des PAL supérieures à 120 UI/L et une calcémie supérieure à 2,5 mmol/L **[12]**.

A notre connaissance, la littérature sénégalaise ne s'est jamais penchée sur le sujet. Nous tenterons donc dans ce travail pionnier d'expliquer dans un premier temps les bases du développement de l'hyperparathyroïdie chez l'hémodialysé chronique, et de décrire ses aspects cliniques et paracliniques. Nous essaierons aussi de préciser les indications et les différentes modalités de la prise en charge chirurgicale.

Nous discuterons par la suite ses données à travers 6 observations colligées dans le service d'hémodialyse du CHU Aristide Le Dantec de Dakar et le centre d'hémodialyse ABC.

I-GENERALITES

I-1 HISTORIQUE

Le dernier organe majeur à être reconnu chez l'homme est représenté par les glandes parathyroïdes, qui ont été découvertes en 1880 par un étudiant suédois en médecine, Ivar Sandstrôm **[7]**.

Dans les années 1900, Erdheim a démontré que les quatre glandes parathyroïdes ont été élargies dans l'ostéomalacie et le rachitisme.

L'hyperplasie des glandes parathyroïdes chez l'insuffisant rénal chronique a été signalée par Albright en 1934, puis par Castlemou en 1937 **[8]**.

En 1960, Stanbury et Dent montrèrent l'efficacité de la parathyroïdectomie subtotale sur l'évolution des symptômes cliniques et radiologiques de l'insuffisance rénale chronique avancée **[9]**.

Le terme HPT tertiaire a été inventé par Saint-Goar en 1963, en décrivant pour la première fois la physiopathologie de l'autonomie des glandes parathyroïdiennes secondaire à un adénome **[10]**.

I-2 EPIDEMIOLOGIE

- Les données épidémiologiques ne sont pas aussi importantes pour l'HPT secondaire et tertiaire que pour l'HPT primaire. Leur incidence dépend de la prévalence de la maladie sous-jacente.

- La plupart des études sur les HPT secondaires et tertiaires concernent celles secondaires à l'IRC progressive, qui reste la principale cause de ces pathologies. L'HPT secondaire est une conséquence naturelle de l'IRC terminale. 65% à 75% auront une maladie cliniquement apparente. Environ 5% échoueront au traitement médical, d'où la nécessité d'une intervention chirurgicale **[11]**. L'HPT tertiaire est retrouvée chez 6,9 % des patients en hémodialyse périodique sans distinction de sexe **[12]**.

30 % des patients en insuffisance chronique terminale et HPT secondaire ayant subi une transplantation rénale, développeront une HPT tertiaire. Elle se corrige le plus souvent au cours des 12 premiers mois, mais exige une prise en charge chirurgicale dans 1 à 5 % des cas **[13]**.

-La PTX concerne chaque année 1 à 2 % des patients dialysés. Son incidence est restée stable durant ces dernières années **[14]**.

I-3 RAPPEL

I-3-1- Embryologie

Elle permet de comprendre les variations dans le siège des glandes parathyroïdiennes. Celles-ci sont d'origine endodermique, et dérivent des 3éme et 4éme poches branchiales. La 3éme poche conduit à la formation de la parathyroïde inférieure (P3) et du thymus, tandis que la 4éme poche donne la parathyroïde supérieure (P4) et les corps ultimobranchiaux à l'origine des cellules C de la thyroïde. Les cellules principales et les cellules oxyphiles des parathyroïdes dérivent de l'endoderme **[15]**.

I-3-2-Anatomie

a- Les caractéristiques glandulaires

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

A l'état normal, les parathyroïdes mesurent 4 à 6 mm de long, 2 à 4 mm de large et 1 à 2 mm d'épaisseur. Le poids moyen d'une parathyroïde normale varie entre 25 et 40 mg, au-delà de 60 mg la glande est considérée comme pathologique.

Elles présentent un certain nombre de caractéristiques morphologiques constants : une coloration jaune ocre ou brun chamois, des contours nets délimités par une capsule, une surface lisse parcourue par un fin réseau vasculaire, et un hile vasculaire unique **[16].**

Elles sont habituellement au nombre de quatre, mais ce nombre est variable : trois glandes dans 3 à 6% des cas, cinq dans 2,5 à 17% des cas. La présence d'une 8éme glande a été rapportée.

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

b-topographie et rapports

En dehors des cas d'ectopie, les parathyroïdes sont situées dans l'atmosphère cellulo-graisseuse comprise entre la gaine péri-thyroïdienne et la capsule du corps thyroïdien, classiquement le long des voisinages des bords postéro-internes du lobe thyroïdien **[17].**

b-1-Parathyroïdes supérieures P4 :

La localisation des parathyroïdes supérieures est le plus souvent symétrique, elles sont retrouvées :

- ✓ En position moyenne dans 75% des cas, à la hauteur du deuxième anneau trachéal dans les branches de division de l'ATI, au niveau du croisement avec le nerf récurrent.
- ✓ En position haute dans 25% des cas, en rapport avec la petite corne du cartilage thyroïde, le muscle cricopharyngien, et la zone de pénétration récurrentielle.

b-2- Parathyroïdes inférieures P3 :

Leur répartition entre les deux cotés est souvent asymétrique. Elles sont retrouvées :

- ✓ En position basse, dans la majorité des cas, c'est-à-dire au niveau des quatrième et cinquième anneaux trachéaux, à la limite du pole inferieur du lobe thyroïdien, ou au sommet de la loge thymique.
- ✓ En position moyenne, dans 20% des cas entre les branches de division de l'ATI.

b-3- Les ectopies *(figure 1)* : **[18]**

Deux types d'ectopies sont rapportés :

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

La glande parathyroïde supérieure (P4) possède une aire de dispersion limitée. Elle peut exceptionnellement être en partie ou en totalité à développement intrathyroïdien. Lorsque la glande pathologique présente un certain volume, elle migre, du fait de la pesanteur, en arrière du lobe thyroïdien, le long du bord postérolatéral de l'œsophage, passe en arrière du tronc de l'ATI, et peut ainsi glisser jusqu'au défilé cervicomédiastinal ou dans le médiastin supérieur.

L'aire de la parathyroïde inférieure (P3) est beaucoup plus étendue, parfois intrathymique.

<u>Figure 1</u>: Zone de distribution des glandes parathyroïdes [19]

A : aire de distribution de la parathyroïde inférieure P3

B : aire de distribution de la parathyroïde supérieure P4

<u>c- vascularisation et innervation des parathyroïdes</u>

<u>c-1-Vascularisation artérielle (*figure 2*):</u>

Elles sont vascularisées par une branche artérielle unique dans plus de 90 % des cas, issue de l'ATI pour la glande parathyroïde inférieure (P3), mais également le plus souvent pour la glande parathyroïde supérieure (P4). Plus rarement, la vascularisation de la parathyroïde P4 peut être directement issue d'un rameau provenant de l'ATS, ou d'une anastomose rétrolobaire entre les deux artères thyroïdiennes.

<u>c-2-Drainage veineux :</u>

La vascularisation veineuse rejoint la vascularisation thyroïdienne correspondante : veine thyroïdienne inférieure puis tronc veineux innominé, veine thyroïdienne supérieure puis tronc veineux thyro-linguo-facial et veine jugulaire interne.

c-3-Innervation :

Elle provient du sympathique cervical et du récurrent soit directement, soit par l'intermédiaire des plans périartériels.

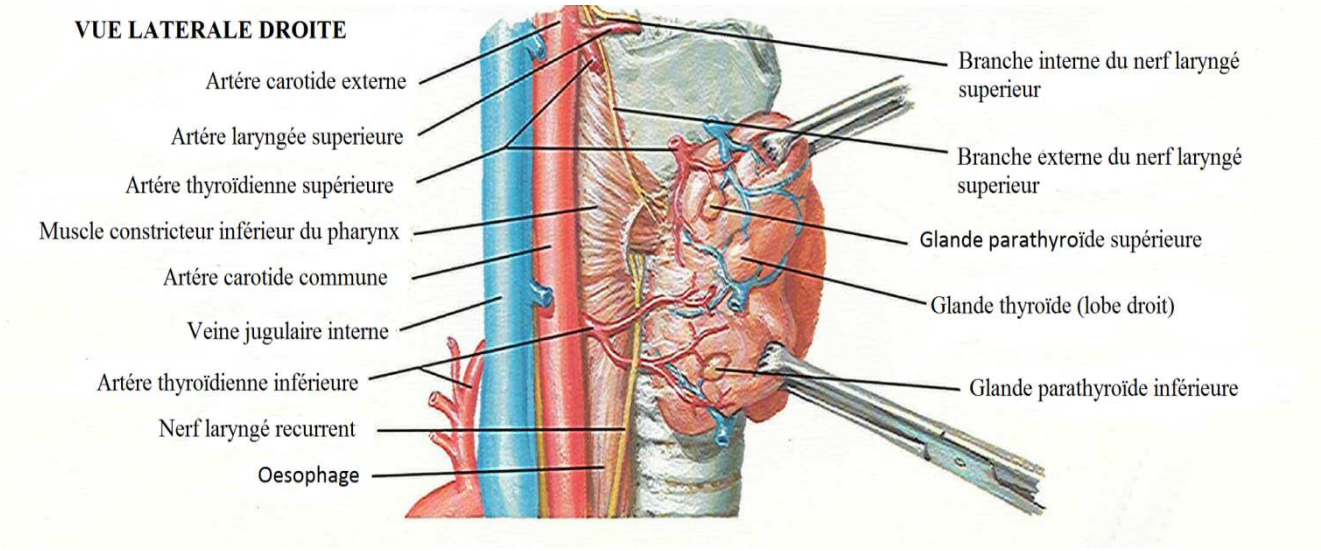


Figure 2: Vascularisation des glandes parathyroïdes : vue latérale droite **[20]**

I-3-3-Anatomopathologie (figure 3)

Dans l'hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire, on observe une hyperplasie du parenchyme à cellules principales, définie par une augmentation du nombre de ces cellules constituant la glande.

Deux types sont décrits : l'hyperplasie diffuse et l'hyperplasie nodulaire. Dans le dernier cas, les cellules prennent un agencement folliculaire et, parfois, à un stade évolué, un aspect nécrotique pseudo-kystique. Le développement d'une telle hyperplasie est le résultat d'une transformation clonale à partir d'une hyperplasie diffuse **[21]**.

Microscopiquement, les adénomes parathyroïdiens sont constitués d'une majorité de cellules principales associées à un nombre variable de cellules oxyphiles dispersées ou formant des nids. Un liseré de tissu parathyroïdien normal ou RIM, riche en stroma adipeux et bien identifié macroscopiquement, est situé au niveau de la capsule de l'adénome.

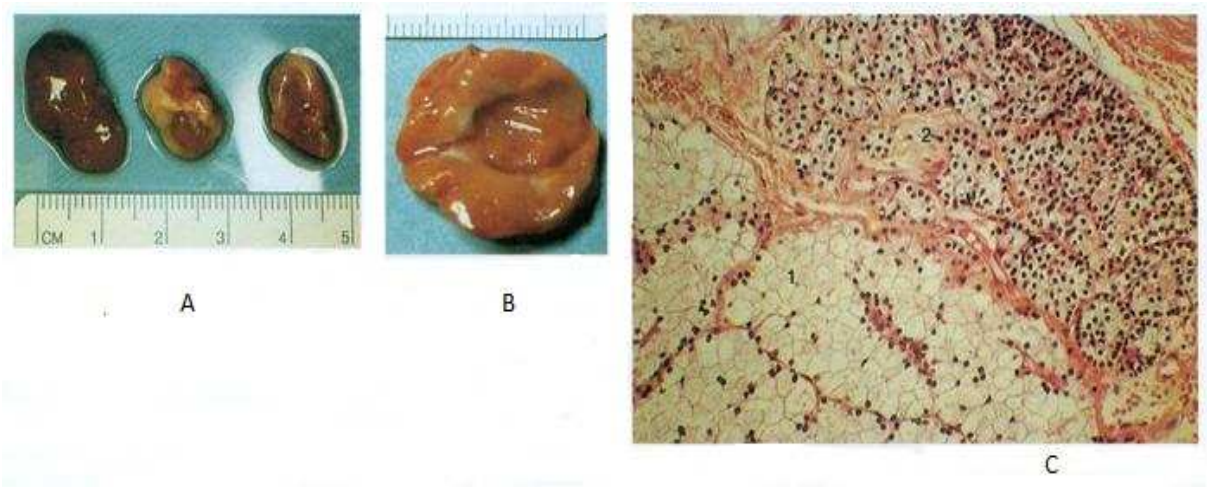


Figure 3: Histopathologie des hyperparathyroïdies [21]

A. Vue macroscopique de trois glandes hyperplasiques.

B. Vue macroscopique d'un adénome.

C. Vue microscopique d'un adénome avec clocheton (grossissement x 200).

1. Tissu adénomateux. 2. Clocheton de tissu normal.

I-3-4- Physiologie

Parathormone

La PTH joue un rôle crucial dans l'homéostasie du calcium et du phosphore dans l'organisme, elle exerce son action à 3 niveaux :

-au niveau rénal : la PTH augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium, et diminue la réabsorption tubulaire proximale du phosphore.

-au niveau intestinal : elle favorise indirectement la réabsorption du calcium par la stimulation du 25(OH) D3 en 1,25(OH)2 D3 au niveau rénal.

-au niveau de l'os : en synergie avec les facteurs de croissances locaux l'IGF-1, l'IL6 et le TNFX, la PTH stimule la prolifération et la différenciation des cellules du stroma, précurseur des ostéoblastes. Les ostéoblastes activés par la PTH contribueraient au recrutement ainsi qu'à la stimulation des ostéoclastes.

Mis à part ce rôle dans le remodelage, la PTH mobilise le calcium osseux en activant les ostéocytes situés à la surface de l'os ou dans les espaces lacunaires.

Vitamine D

Il s'agit d'une vitamine liposoluble dont une des sources est alimentaire et l'autre cutanée à partir de la transformation, sous l'effet de l'irradiation ultraviolette, des dérivés du cholestérol. Elle est successivement transformée dans le foie et dans le rein en 25-OH puis en 1-25 (OH) 2 vitamine D3. Cette dernière forme (calcitriol) est la forme active.

La production du calcitriol est finement régulée par le rein (tube contourné proximale). Elle est stimulée par la PTH, les apports faibles en calcium et en phosphore. Elle est inhibée par l'augmentation des apports phosphorés et de la phosphorémie.

Ces effets physiologiques s'exercent sur le tube digestif et l'os. Elle augmente l'absorption digestive du calcium et du phosphore. En synergie avec la PTH, elle participe à la mobilisation du calcium osseux à faible dose, elle minéralise l'os.

I-4 PATHOGENIE

- Chez les patients hémodialysés chroniques, on observe une hyperphosphatémie, puis une diminution de synthèse de la 1-25 dihydroxyvitamine D3 due à la réduction de la masse néphrotique **[22]**.

- Cette hyperphosphatémie a un impact direct sur la sécrétion de PTH et sur la stimulation des cellules parathyroïdiennes, entrainant une hyperplasie des parathyroïdes. Elle est responsable aussi d'une augmentation de la sécrétion du FGF23 par les ostéoblastes et les ostéocytes **[23,24]**. Le mécanisme du signal sur les cellules osseuses des variations de la phosphorémie n'est pas connu.

- L’augmentation du FGF23 est responsable d’une diminution de la réabsorption proximale des phosphates par les néphrons restants, et d’une diminution de la synthèse rénale de calcitriol (1,25 (OH) 2D3) par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase, et par stimulation de la 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase (qui inactive la synthèse de calcitriol). Ceci permet la normalisation de la phosphorémie, et par la suite une diminution de la sécrétion de PTH, mais la diminution de l’expression des récepteurs du FGF23 et de son corécepteur Klotho au niveau des cellules parathyroïdiennes au cours de l’IRC ne lui permet pas de maintenir son action **[25]**. La concentration de FGF23 s’élève des que le débit de filtration glomérulaire est en dessous de 60 ml/min, et augmente à fur à mesure que la filtration glomérulaire diminue. C’est donc l’anomalie la plus précoce.

- Ces facteurs provoqueront une hypocalcémie, et donc en réaction, une synthèse accrue de la PTH qui augmente très tôt au cours de l’insuffisance rénale, dès que la filtration glomérulaire est réduite à 60 - 80 ml/min **[26]**.

- Cette stimulation de la PTH assure dans un premier temps l’homéostasie du métabolisme phosphocalcique, par activation de la synthèse du calcitriol stimulant l’absorption digestive du calcium, par diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore, et par stimulation de la résorption osseuse jusqu’ à une filtration glomérulaire de 25 ml/min.

- Secondairement, ces mécanismes de compensation sont dépassés, l’hyperphosphorémie et la production de PTH augmentent, la synthèse de 1,25OH vitamine D3 se réduit. La stimulation parathyroïdienne est responsable d’une hyperplasie glandulaire polyclonal diffuse puis nodulaire (*figure 4*).

- Cette hyperparathyroïdie secondaire est de plus aggravée par une désensibilisation des récepteurs parathyroïdiens (récepteurs calciques, récepteurs de la vitamine D), entraînant une perte du rétrocontrôle négatif de la 1,25 OH vitamine D3 et du calcium sur la sécrétion de la PTH **[27]**. Les faibles

niveaux de calcitriol et la diminution du taux tissulaire des récepteurs de vitamine D entrainent une stimulation de la synthèse des ARNmessagers de la PTH.

- La densité de ces récepteurs serait particulièrement basse au sein des zones d'hyperplasie nodulaire des parathyroïdes, qui sont souvent rencontrées lors de l'hyperparathyroïdie secondaire réfractaire **[28]**.

- La physiopathologie des HPT tertiaires ou autonomisées est encore mal cernée. Néanmoins, ceux-ci correspondant théoriquement à une raréfaction des récepteurs calciques (CaSR) et de la vitamine D (VDR) des cellules parathyroïdiennes, avec une diminution de la sensibilité au calcium circulant rencontrée au cours des hyperplasies nodulaires **[29]**. La calcémie élevée correspond à l'augmentation du set-point.

- D'autres mécanismes pourraient expliquer l'altération de l'expression de ces récepteurs au cours des HPT tertiaires : la dégradation des récepteurs CaSR par les calpaines, et le rétrocontrôle négatif exercé par la PTH sur les récepteurs de la vitamine D **[30]**.

- En outre, il est difficile de montrer clairement lequel des deux récepteurs est d'une grande importance pour le développement de l'HPT tertiaire. Des expériences menées avec des agents calcimimétiques, suggèrent le rôle supérieur des récepteurs VDR **[31]**.

<u>HPT tertiaire après transplantation rénale :</u>

- Apres une transplantation rénale réussie, la concentration de PTH diminue progressivement pendant les 3 premiers mois. Cependant, chez un tiers des patients, une PTH élevée persistera durant 6 mois, et 20 % des patients garderont une concentration élevée de PTH durant 5 ans.

- Plusieurs facteurs contribuent au développement d'une HPT tertiaire : la durée de la dialyse, la mauvaise fonctionnalité du rein transplanté avec un DFG bas, la sévérité de l'hyperparathyroïdie, et le degré d'hyperplasie parathyroïdienne pré-transplantation **[32,33].**

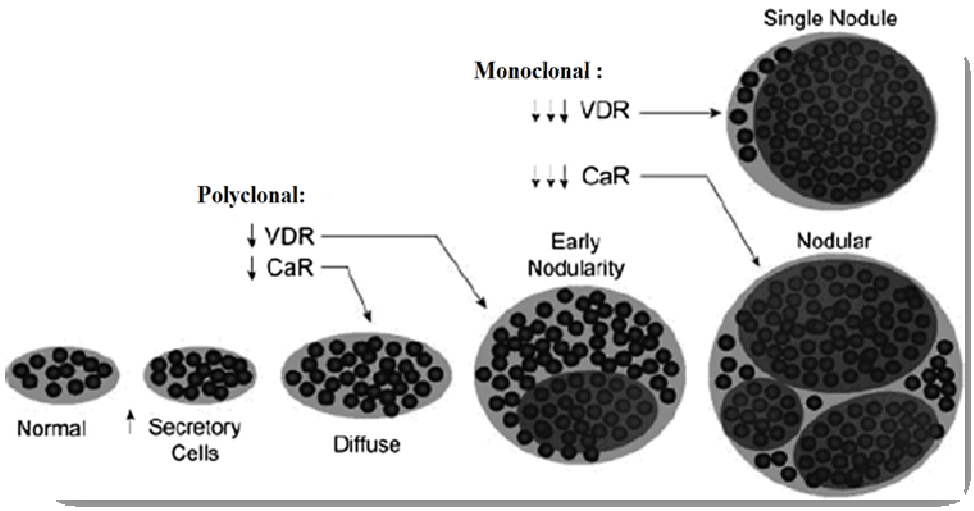


Figure 4: Evolution pathologique des glandes parathyroïdes chez l'hémodialysé chronique [27].

II-FACTEURS FAVORISANT LE RECOURS A LA PARATHYROIDECTOMIE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE

-Plusieurs facteurs de risque démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été étudiés, et ont permis d'identifier les individus pour lesquels le traitement médical doit être optimal. Ils sont incomplètement élucidés et univoques.
-Les données suivantes sont associées à un risque relatif plus élevé de recourir à une parathyroïdectomie chez un sujet insuffisant rénal chronique **[34]** :

Le sexe féminin :

Pour lequel le risque relatif est multiplié par 2, en raison d'une hypersensibilité à l'action de la PTH associée à une dysfonction

ovarienne (anovulation et aménorrhée) prédisposant à une augmentation des conséquences osseuses de l'HPT.

La race :

Elle influence le développement de 1' HPT secondaire dans l'insuffisance rénale. Les patients noirs sont sujets à développer une maladie parathyroïdienne plus sévère en raison d'une plus importante masse parathyroïdienne, et d'un taux circulant de PTH plus élevé par rapport aux sujets blancs.

Un âge précoce d'entrée en dialyse :

Malberti démontre l'existence d'une différence statistiquement significative chez les sujets de moins de 55 ans de recours à une parathyroïdectomie. Par ailleurs, les sujets âgés sont associés à des taux de PTH moins élevés et leurs comorbidités font discuter le traitement chirurgical **[34]**.

La modalité de suppléance de la fonction rénale :

Les patients en dialyse péritonéale présentent un risque plus élevé par rapport à ceux en hémodialyse, en raison d'un contrôle sub-optimal du phosphore.

Une longue durée de suppléance rénale :

Au-delà de 10 ans, le recours à une parathyroïdectomie est 3 fois plus fréquent.

-Les situations ci-dessous sont corrélées à un risque relatif moindre d'opter pour une prise en charge chirurgicale :

La néphropathie diabétique :

En raison d'un bas turnover osseux associé à la propriété de l'hyperglycémie et du déficit d'insuline à inhiber l'excrétion de PTH.

Le recours à une transplantation rénale chez un patient dialysé.

III-DIAGNOSTIC POSITIF

III-1-Signes cliniques

Les manifestations cliniques de l'HPT au cours de l'IRC sont variées, non spécifiques et n'apparaissent qu'après une longue période d'insuffisance rénale. Elles ne sont pas corrélées aux anomalies biologiques, histologiques ou radiologiques.

a-Signes Osseux et osteoarticulaires

La symptomatologie osseuse est très riche et variée, elle est dominée par les douleurs, les fractures, les tuméfactions, et les accès de pseudogoutte. Elle est présente dans 76 % des cas **[33]**.

-Les douleurs osseuses :

Elles sont généralement vagues, profondes, aggravées par la pression, et le plus souvent localisées dans les zones de charge : rachis lombaire, hanches, genoux et membres inférieurs.

La sévérité de ces symptômes n'est pas toujours corrélée avec l'importance des modifications radiologiques et histologiques **[34]**.

L'intensité des douleurs entraine une gêne à la marche, voire une impotence fonctionnelle.

Des épisodes paroxystiques annoncent le développement d'une tumeur ou d'une fracture spontanée.

Elles disparaissent le plus souvent une à deux semaines après la parathyroïdectomie **[35]**.

-Les fractures osseuses :

Elles surviennent suite à des traumatismes minimes, et consolident généralement mal et souvent en position vicieuse. Elles sont à l'origine de déformations survenant à distance **[36]**.

-Tuméfactions osseuses :

Elles sont inconstantes, tardives et rares, atteignant volontiers la mâchoire, et correspondant à une hémorragie sous-périostée, à une formation kystique ou un cal de fracture **[37]**.

-Chute des dents :

Elle traduit la décalcification du rebord alvéolaire du maxillaire.

-Chondrocalcinose articulaire :

Elle peut rester latente, et ne se manifeste qu'à la radiographie. Elle peut se manifester par des accès de pseudogoutte, des arthralgies ou des arthrites.

-Ruptures tendineuses :

Elles sont rares, à l'origine de douleurs importantes très invalidantes **[38]**.

b-Prurit

Il est lié à la présence de plusieurs facteurs : élévation de la PTH, augmentation du produit phosphocalcique, calcifications métastasiques.

En général, il s'associe à une hyperparathyroïdie sévère, et se voit chez 50% des patients. Dans le cas d'un prurit résistant au traitement médical et associé à un taux élevé de la PTH, la parathyroïdectomie devra être proposée, il a été décrit une amélioration voire une disparition du symptôme en quelques jours **[39]**.

c-Myalgies

Il s'agit le plus souvent de myalgies avec faiblesse musculaire, intéressant surtout les membres inférieurs, sans caractère spécifique, fréquemment observées.

d-Calcifications métastasiques

Hormis le rein et le pancréas, ces calcifications peuvent intéresser la cornée, les conjonctives, le tympan, les parois artérielles réalisant une médiacalcose, les parties molles et les régions periartiuclaires. Leur présence est un signe péjoratif **[40]**.

e-calciphylaxie ou artériolopathie calcique

Elle est d'origine ischémique, dûe à l'oblitération des artérioles par des dépôts calciques sous-intimaux, se présente sous forme de livedo réticulaire ou nodule violacée qui peut précéder une gangrène distale de mauvais pronostic. La PTX, dans certains cas sélectionnés, améliore la guérison des lésions ulcérées **[41]**.

f-Signes généraux

Une asthénie, un amaigrissement ou une diminution de la libido peuvent se voir chez les patients d'atteints d'hyperparathyroïdie.

g-signes digestifs

L'hypercalcémie peut être à l'origine de troubles variés et peu évocateurs : vomissements, épigastralgies et anorexie.

L'ulcère duodénal est fréquent et la pancréatite est 10 fois plus fréquente que dans la population générale.

La lithiase biliaire est également observée lors de l'hyperparathyroïdie sévère.

h-troubles psychiques

Ces troubles se manifestent sous forme d'irritabilité ou de tendance dépressive plutôt que de tableaux réellement psychiatriques.

i- anémie réfractaire à l'érythropoïétine [41].

j-signes cardio-vasculaires

L'HTA est un signe fréquent de l'HPT, elle peut être d'origine rénale, mais l'hypercalcémie en soi, participe également à l'élévation des chiffres tensionnels.

Certains signes électriques (modification de l'espace QT) induites par l'hypercalcémie, imposent une surveillance étroite et contre-indiquent l'emploi de tonicocardiques.

III-2-Biologie

a-Calcémie

La calcémie est souvent normale au début de prise en charge de l'IRC. En effet, ce n'est qu'à un stade avancé de l'IR (clairance de créatinine < 20 ml/mn) que la calcémie s'abaisse de façon significative en l'absence de traitement par une supplémentation oral de calcium ou de dérivés 1 alfa hydroxylés de la vitamine D. Certains patients peuvent développer une hypercalcémie témoignant d'une sécrétion de PTH excédant les besoins au cours des HPT tertiaires.

b-Phosphorémie

L'hyperphosphorémie apparait au stade d'IR sévère, elle est dépendante des apports alimentaires majorées par la résorption osseuse de l'HPT sévère. Elle aggrave le déficit de production de 1,25 (OH)2 vitamine D, l'HPT est ainsi auto-entretenue **[41]**.

c-La parathormone

Le taux de PTH est habituellement supérieur à 300 pg/ml. Il peut être
15 à 30 fois supérieures à la normale, reflétant le tissu glandulaire hyperfonctionnel ainsi que le haut niveau de remodelage osseux.

Le dosage de la PTH a aussi un intérêt post opératoire pour la surveillance des reliquats parathyroïdiens **[42]**.

d-Vitamine D :

Le dosage plasmatique de la 25-OH vitamine D est préféré à celui du calcitriol et de la vitamine D native, dont la demi-vie est courte.

La concentration plasmatique du 1,25 dihydroxyvitamine D est effondrée en l'absence de supplémentation vitaminique.

e-Nouveaux marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

Il existe une augmentation des nouveaux marqueurs de la formation osseuse : PAL osseuses > 20 pg/l, ostéocalcine, pro peptide C-terminale du pro-collagéne de type 1 (PCIP), et ceux de la résorption osseuse : phosphatase acide résistant à l'acide tartrique (TRAP), N ou C télopeptides du collagène de type 1 (Cross Laps), les pyridinolines et le FGF23. Leur importance dans le diagnostic non invasif de l'ostéopathie n'est pas encore bien établie. Les marqueurs les plus fiables sont les PAL osseuses pour la formation, et les pyridinolines et les Cross Laps pour la résorption osseuse **[43]**.

Tableau I : Perturbations biologiques au cours des HPT chez l'hémodialysé chronique [42].

HPT	Secondaire débutante	Secondaire réfractaire	Tertiaire
Calcémie	Diminuée ou normale	normale	Elevée
Phosphorémie	Elevée	Elevée	Elevée
PAL totale	Normale ou élevée	Elevée	Elevée
PAL osseuse	Normale ou élevée	Elevée	Elevée
PTHi (ng/l)	< 500	>1000	>1000

III-3-Radiologie

a-Radiographies standards

Les radiographies standards restent l'examen de base indispensable pour détecter l'origine des douleurs osseuses localisées.

Les signes radiologiques sont ceux d'une ostéite fibreuse, dont l'importance est corrélée avec la concentration plasmatique de la parathormone. Même en l'absence de signes cliniques, il existe souvent des signes osseux radiologiques.

Les signes les plus caractéristiques sont :

-Les érosions osseuses sous periostées :

Ce sont les signes les plus évocateurs d'hyperparathyroïdie, ils se voient dans 29 % des cas **[44]**. Les lésions les plus précoces se situent au niveau des mains, montrant typiquement un aspect en bordure de timbre de poste ou en dentelle au niveau des deuxièmes et troisièmes phalanges des doigts, et une résorption progressive de la houppe de la phalange distale (*figure 5*). D'autres atteintes au niveau du crâne, clavicule…etc, sont peu fréquentes.

-les tumeurs bénignes brunes (ostéoclastome) (*figure5*) :

Elles correspondent à des zones de tissus de granulations hémorragiques en réponse à une résorption osseuse PTH-induite particulièrement rapide. Elles

peuvent être multiples et de localisation variable sur l'ensemble du squelette osseux. Les os de la mâchoire, en particulier la mandibule, constitue une atteinte classique.

Elles affectent 1,5 à 13% des patients dans le contexte de l'insuffisance rénale, et se développent particulièrement chez ceux bénéficiant d'une longue période de suppléance rénale avec hyperparathyroïdie sévère **[44]**.

-La neo-ostéogenese periostée ou ostéosclerose :

Elle se produit au niveau du rachis, du bassin, du crâne, de la clavicule, de l'extrémité distale et proximale du tibia et du fémur, et de l'extrémité proximale de l'humérus.

-un aspect moucheté au niveau du crâne.

-Signes articulaires :

- Pseudo-élargissement de l'interligne articulaire.
- Déformation articulaire par augmentation de la plasticité osseuse (coxavara, protusion acétabulaire, genuvalgum).
- Calcinose articulaire sous forme de calcification cartilagineuse, méniscale, synoviale ou para articulaire.

-Calcifications métastasiques: **[45]**

La radiographie permet de découvrir des calcifications vasculaires ou des parties molles ne s'exprimant pas cliniquement :

- les calcifications vasculaires sont d'origine plurifactorielle (hyperparathyroïdie, athérome, HTA), elles ne sont pas toujours améliorées par la parathyroïdectomie, et ne constituent donc pas une indication si elles sont isolées. Cette origine plurifactorielle pourrait

expliquer qu'elles ne soient pas toujours associées à des calcifications dans les tissus mous.

- Les calcifications des tissus mous peuvent être périarticulaires, tendineuses parfois musculaires et viscérales.

<u>Figure 5</u>: Acro-ostéolyse des phalanges distales, tumeur brune du scaphoïde gauche [46].

b- Densitomètre osseuse

-Elle permet surtout l'évaluation et le suivi de l'ostéopenie qui prédomine au cours des HPT sévères au niveau des os constitués essentiellement d'os cortical (jonction des 1/3 inferieurs et moyen du radius).

c- Examens de localisation

La fréquence des glandes parathyroïdes surnuméraires et des localisations glandulaires ectopiques sont autant d'arguments incitant à une localisation préopératoire des tissus à réséquer.

L'imagerie préopératoire n'a qu'un intérêt limité dans la prise en charge chirurgicale de l'HPT dans la mesure où l'on considère comme un impératif

absolu l'exploration peropératoire systématique de tous les gites potentiels des glandes parathyroïdes. Son utilisation doit être utilisée au bilan préalable à une intervention d'une hyperparathyroïdie récidivée **[47]**.

c-1- Echographie (*figure 6*)

Simple peu agressive et peu couteuse, elle est à proposer en première intention, malgré sa faible spécificité et ses insuffisances dans l'exploration de certains sites anatomiques. Sa sensibilité varie de 50 à 90%, selon l'équipement, l'opérateur, la localisation et le volume tumoral ; le seuil de détection actuel est de 3 mm. En cas d'hyperplasie, sa sensibilité est moindre (40 à 60%) **[48]**.

Plusieurs critères sont indispensables pour pouvoir affirmer qu'une masse est d'origine parathyroïdienne.

Les glandes hypertrophiques apparaissent solides, homogènes, mobiles à la déglutition, hypoéchogénes par rapport au parenchyme thyroïdien, séparées de ce dernier par une capsule hyperéchogéne. D'autres aspects seront moins fréquents, comme un caractère isoéchogene par rapport à la thyroïde posant des difficultés diagnostiques ou un aspect hétérogène dus à des remaniements hémorragiques et à des calcifications.

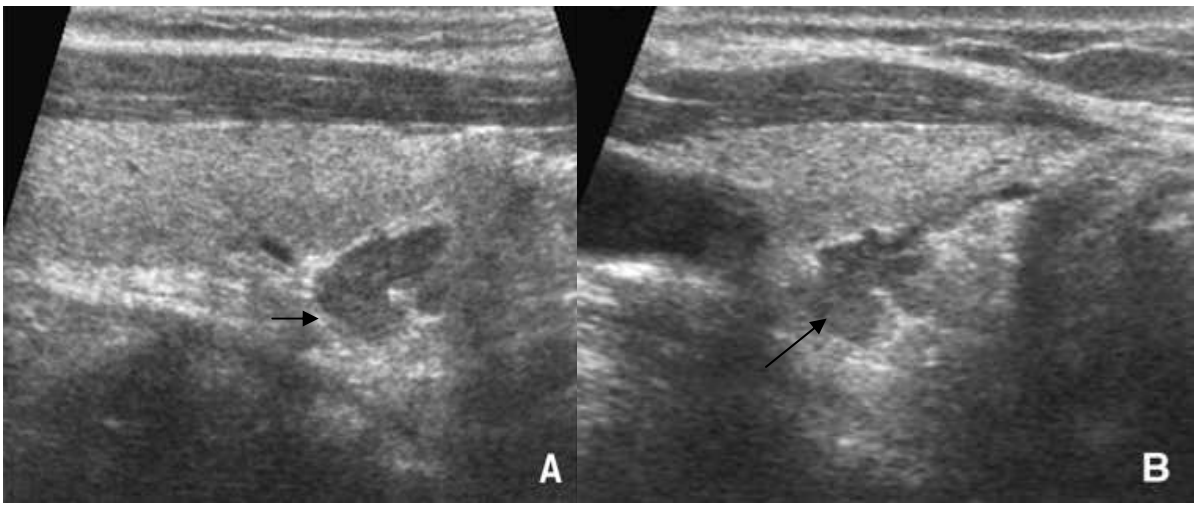


Figure 6: Adénome parathyroïdien situé en arrière du pôle inférieur du lobe d'aspect bilobé : coupe longitudinale (A) et transversale (B) [**49]**.

c-2 Scintigraphie (figure7)

Elles sont basées sur le caractère hyperfonctionnel des glandes pathologiques, et sont particulièrement indiquées pour la recherche des lésions ectopiques notamment médiatisnales.

Il existe deux méthodes pour réaliser une scintigraphie des parathyroïdes : la soustraction et la double phase.

- Méthode de soustraction (double traceur) :

Pour cela, il est réalisé à quelques minutes d'intervalle, chez un même patient, des images de l'aire cervicale et médiatisnale au thallium 201(se fixant sur la thyroïde et les parathyroïdes) puis au technétium 99m (se fixant uniquement sur la thyroïde). La soustraction pixel à pixel des images met en évidence la fixation parathyroïdienne anormale.

-Technique en double phase :

Initialement décrite par Taillefer et al. Elle est basée sur l'utilisation de 99mtc-MIBI: cation lipophile qui diffuse passivement à travers la membrane cellulaire des cellules parathyroïdiennes.

Le MIBI est l'examen le plus efficace pour la localisation préopératoire des glandes parathyroïdiennes au cours des hyperparathyroïdies.

L'association MIBI et échographie apparait comme le plus rentable pour la plupart des études, notamment en terme de rapport bénéfice /cout **[50]**.

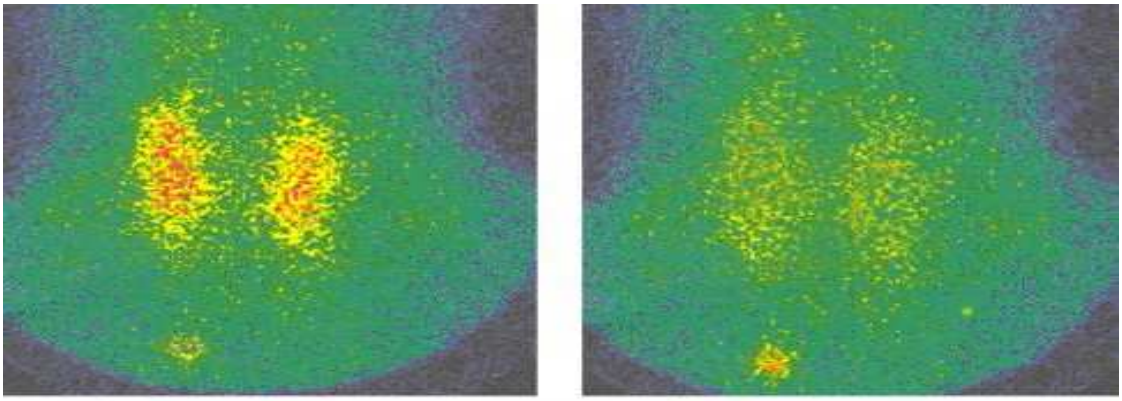


Figure 7: Scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc-MIBI objectivant une ectopie parathyroïdienne : foyer hyperfixant se projetant en regard du bord droit du médiastin supérieur aussi bien au temps précoce (A) qu'au temps tardif (B) **[51]**.

c-3 TDM cervico-médiastinale

Son indication se voit essentiellement en cas de discordance du couple échographie cervicale et scintigraphie au SESTAMIBI, en particulier dans l'exploration des zones qui restent aveugle à l'échographie comme les aires rétro-trachéales ou rétro-œsophagiennes ou l'air gêne le passage du faisceau ultra sonore, mais aussi et surtout des zones susceptibles d'ectopie. Ces dernières sont représentées en premier par le médiastin, plus rarement le pharynx.

L'examen est réalisé après injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Les lésions parathyroïdes apparaissent en général solide, homogènes rehaussées de façon variable. Plusieurs auteurs estiment à 70% la sensibilité et la précision diagnostique du scanner, réalisé avant toute intervention **[52]**.

c-4 IRM

Elle présente plusieurs avantages par rapport au scanner :

- ✓ non irradiante.
- ✓ permet une imagerie multi-planaire, des détails anatomiques et un contraste supérieur.
- ✓ permet la reconnaissance de vaisseaux même sans injection de Gadolinium.
- ✓ ne nécessite pas d'injection d'iode.

L'IRM ne permet pas de visualiser les parathyroïdes normales quel que soit la technique utilisée. Par contre, les parathyroïdes anormales sont visibles, et présentent dans la majorité des cas un hyposignal ou un isosignal par rapport à la thyroïde en T1, et un hypersignal en T2. La sensibilité de l'IRM varie de 65 à 80 %, néanmoins cet examen ne doit être réalisé que chez les patients atteints d'hyperparathyroïdies persistantes et sévères **[53]**.

III-4-Biopsie osseuse : [54]

Son caractère invasif limite sa pratique, elle pourra montrer :

- une fibrose médullaire.
- une hyper résorption osteoclastique.
- une accélération du remodelage osseux.
- une épaisseur des bordures ostéoïdes normale (aspect en touche de piano), témoignant de l'absence de trouble de la minéralisation.
- après marquage à la tétracycline, une formation osseuse accélérée et l'absence de défaut de déminéralisation.

IV-TRAITEMENT

IV-1-BUT DU TRAITEMENT

- réduire la sécrétion exagérée de la PTHi.
- prévenir et traiter les complications.

IV-2-MOYENS

IV-2-1-Traitement médical

Malgré les nombreuses avancées thérapeutiques, la prise en charge médicale des désordres du métabolisme osseux engendrés par l'IRC, reste un véritable challenge pour le clinicien. Les troubles du métabolisme phospho-calcique apparaissent tôt (clearance la créatinine inférieure à 90 ml/l) dans l'évolution de l'IRC. Pour limiter le développement des lésions d'ostéodystrophie rénale, ils doivent être corrigés dès que la clearance est inférieure à 40 ml/l.

L'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie, le défaut de synthèse de la forme active de la vitamine D représentent les cibles sur lesquelles les mesures thérapeutiques doivent agir afin d'éviter ou de réduire la réponse parathyroïdienne. L'objectif ciblé de la PTH selon les KDIGO, est entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale **[61]**.

a-Supplémentation calcique :

Il existe différentes préparations pharmaceutiques contenant du calcium : carbonate, acétate, gluconate, citrate. La plus utilisée est le carbonate de calcium. Des apports modérés de l'ordre de 1,5 à 1,8 g de calcium élément au total ont été recommandés pour pallier le déficit en vitamine D et réduire le stimulus calcium-dépendant de la sécrétion de PTH.

Les composés calciques ne doivent pas être prescrits lorsque la calcémie

est supérieure à 95 mg/l, et que la PTH est inférieure à 150 pg/ml, ou lorsqu'il existe une ostéopathie adynamique avérée ou des calcifications extra squelettiques et vasculaires.

L'ajustement de la concentration de calcium dans le bain de dialyse permettra également le contrôle de l'HPT secondaire, une concentration au dessous de 1,5 mmol/l résultera en une balance calcique négative et à la stimulation de la sécrétion de la PTH **[57,58]**.

a-Lutte contre la rétention phosphorée

La rétention phosphorée, en particulier, est reconnue comme un facteur majeur d'aggravation de l'HPT secondaire. Elle représente, par ailleurs, un facteur de risque indépendant de mortalité chez ces patients, en favorisant probablement le développement de calcifications artérielles et de pathologies cardio-vasculaires.

Pour pallier aux limitations des restrictions alimentaires en phosphore et des stratégies courantes de suppléance rénale, l'utilisation de chélateurs représente une des principales mesures thérapeutiques.

Afin de limiter les effets secondaires à long terme de composés contenant du calcium ou de l'aluminium, des complexants non calciques et non aluminiques (Sevelamer ou Lanthanum) ont été utilisés. Ils sont les mieux adaptés en cas d'HPT tertiaire **[57]**.

b-Dérivés de la vitamine D

La prévention de l'hypersécrétion de PTH repose, en première intention, sur les mesures précédentes. En cas d'échappement à ces mesures et afin de réduire directement la transcription du gène de la parathormone, on peut utiliser les dérivés de la vitamine D (calcitriol, alphacalcidol) per os ou par voie intraveineuse. Mais ils exposent au risque d'hyperphosphatémie et d'hypercalcémie. Ainsi, d'autres métabolites de la vitamine D tels que le 22-

oxacalcitriol, le paricalcitol et le doxercalciférol ont été développés, avec pour but une action moins hypercalcémiante que le calcitriol.

Un taux de PTH inférieur à 2-3 fois la normale est une contre-indication relative à l'utilisation du calcitriol en risque d'engendrer de l'os adynamique.

Les analogues de la vitamine D doivent être utilisés si la PTH reste élevée >300pg/ml, avec Ph<55mg/l et Ca<95mg/l. Il n'existe pas de données fortes favorisant la voie orale à la voie intraveineuse, ou une forme par rapport à une autre.

Les patients atteints d'HPT tertiaire développent une résistance aux analogues de la vitamine D. Ils sont donc rarement administrés, d'autant plus que certains dérivés (calcitriol, alphacalcidol) augmentent le taux de calcium et de phosphore chez ces patients. Toutefois, les dérivés actifs de vitamine D peuvent être combinés au Cinacalcet, en permettant ainsi une réduction optimale de la calcémie et du taux de PTH **[58]**.

c- Cinacalcet

C'est un agent calcimimétique composé de petites molécules organiques (sels d'hydrochlorure) capables de rendre les récepteurs calciques plus sensibles aux effets du calcium, réduisant ainsi la sécrétion de PTH.

• **Prescription :**

– 1 prise par jour au cours ou décours d'un repas (le soir).

– Débuter à 30mg /j ; Augmenter la posologie de 30 mg en 30 mg chaque mois jusqu'à atteindre une PTH cible entre 150 et 300 pg/ml (posologie maximum 180 mg /j).

• **Surveillance :**

– Calcium + Phosphore hebdomadaires.

– PTH mensuelle.

Il permet de réduire les concentrations sériques de PTH, et contrairement aux dérivés actifs de la vitamine D, faire diminuer la calcémie et la phosphorémie, et ainsi atteindre plus fréquemment les cibles biologiques recommandées par les KDOQI **[59,60 ,61]**. Le CC permet, dans ces cas, de normaliser la calcémie et de réintroduire du calcium et de la vitamine D avec une efficacité additive **[62]**.

L'origine de la baisse de la calcémie est mal connue, elle serait en partie liée au découplage du remodelage osseux sous CC **[63]**, et à la baisse du set-point calcium-PTH **[64]**.

Le Cinacalcet peut contrôler l'HPT et l'hypercalcémie, et peut être utilisé donc comme première intention chez les patients atteints l'HPT secondaire résistante aux thérapeutiques conventionnelles et d'HPT tertiaire. La prescription du CC évite le recours à la PTX au prix d'une intolérance digestive, et d'une tendance à l'hypocalcémie dans plus de 10 % des cas **[65]**.

Des études ont montré qu'une hyperplasie nodulaire large avec diminution des récepteurs calciques est un facteur prédictif de résistance au Cinacalcet **[66]**. La présence de cette forme peut expliquer dans certains cas les difficultés thérapeutiques, conduisant ainsi à la PTX.

D'autres études multicentriques ont montré le manque d'effet significatif du CC sur les évènements cardiovasculaires des patients dialysés (Etude Evolve), et une diminution des calcifications coronariennes sous CC (Etude Advance) chez les patients hémodialysées **[67,68]**.

Enfin Les bénéfices au long terme de ce traitement restent à démontrer sur des critères de morbimortalité et ce comparaison avec la PTX **[69].**

IV-2-2- Traitement chirurgical

La parthyroïdectomie est une thérapeutique reconnue et efficace dans le traitement de l'hyperparathyroïdie sévère de l'insuffisant rénale chronique, elle reste le pilier du traitement des HPT tertiaires **[70]**.

Ses indications sont résumées dans le tableau suivant :

<u>Tableau II</u> : Indications de la parathyroïdectomie au cours des HPT chez l'hémodialysé chronique [71,72]

-Une PTH persistante supérieure à 800 pg/ml associée à une hypercalcémie et/ou une hyperphosphorémie.
-HPT symptomatique : fatigue, prurit, douleurs osseuses, fractures pathologiques, ulcère gastrique, troubles psychiques.
-calcification tissulaires.
-calculs rénaux, néphrocalcinose.
-volume glandulaire > 500 mm3 à l'échographie ou diamètre glandulaire > 1cm.

a-Préparation

L'opération est précédée d'une supplémentation vitaminique (2ug/j) 48h avant l'intervention, le patient dialysé la veille avec un bain pauvre en calcium. L'état de la coagulation ainsi que la kaliémie sont vérifiés le matin de l'intervention, en effet il est possible que l'hyperkaliémie associée à la chute rapide post-opératoire du calcium soit dangereuse, surtout chez les sujets âgés digitalisés **[73]**. Tous les bisphosphonates devraient être interrompus au moins 3 semaines avant la chirurgie au risque d'interférer avec la gestion de calcium post-opératoire. Il est important aussi d'éliminer une intoxication à l'aluminium, étant donné les risques d'ostéomalacie ou d'os adynamique post-opératoire **[74]**.

b-Voies d'abord

- ✓ Cervicotomie transversale classique (incision de Kocher)
- ✓ Abord unilatéral
- ✓ Endoscopie
- ✓ Sternotomie

c-Exploration

L'exploration chirurgicale idéale doit permettre d'exposer l'ensemble du tissu parathyroïdien, donc 4 glandes au minium.

Il n'y a pas de stratégie univoque de recherche des glandes parathyroïdes, et la conduite adoptée varie selon les opérateurs mais aussi, et pour beaucoup, selon les conditions anatomiques propres du patient. L'exploration doit intéresser tout d'abord les sites orthotopiques des glandes parathyroïdes et ensuite les aires de dispersion de chacune de ces glandes. Un coté est exploré après l'autre, en essayant d'exposer chaque fois les 2 glandes et en commençant indifféremment par le côté droit ou gauche et par la recherche de la P4 ou de la P3 **[75]**.

d-Exérèse

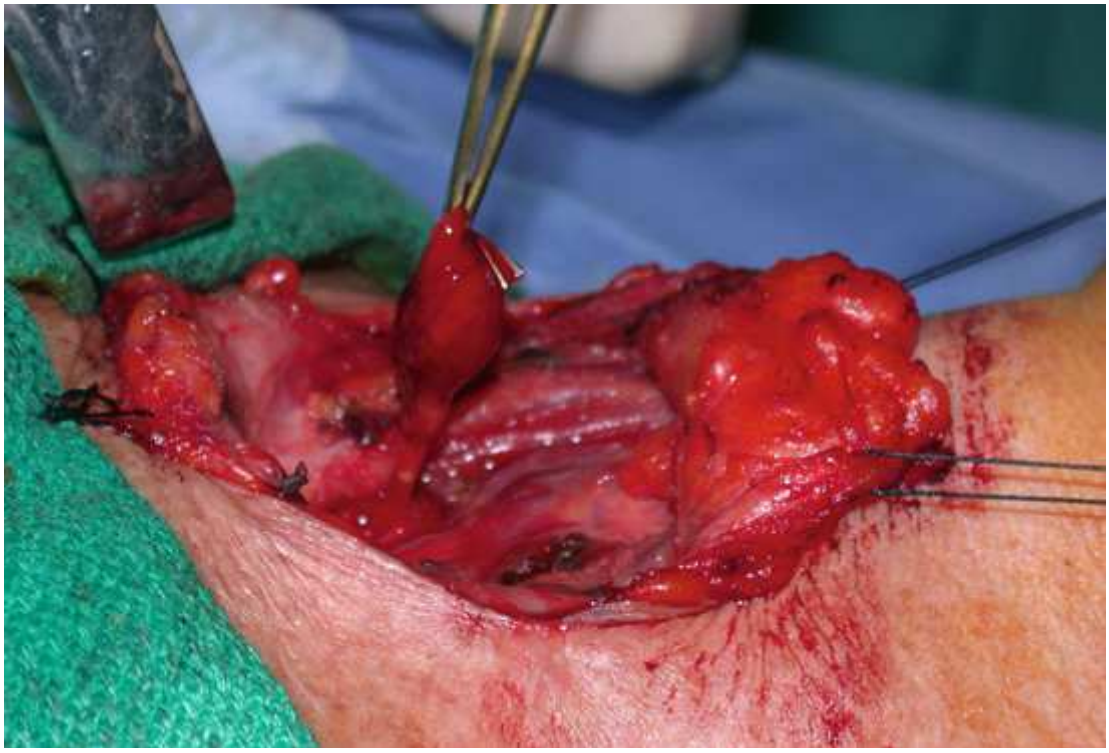
Le choix de la technique opératoire a été modifié par l'apparition de la technique de Wells en 1977, et dépend des possibilités chirurgicales **[76]**. On distingue plusieurs approches chirurgicales :

<u>- Parathyroïdectomie subtotale (des 7/8éme)</u>

Elle consiste à faire l'exérèse de 3 glandes et la résection partielle d'une 4éme glande (conservant le volume d'une glande normale).

Il est nécessaire d'obtenir des conditions optimales pour la vascularisation du moignon restant, et le cas échéant pour une réintervention. La sélection du moignon sera en fonction de la vascularisation, de la localisation et de l'aspect

macroscopique de la glande choisie. Un repérage est assuré par un clip ou par un fil de couleur non résorbable (*figure 8)*.



<u>Figure 8:</u> Relocalisation du moignon restant au cours d'une parathyroïdectomie sub-totale [77].

<u>- Parathyroïdectomie totale</u>

Consiste à enlever les 4 glandes, exposant à la tétanie chronique, difficile à traiter à long terme. Elle parait très invalidante.

<u>-Parathyroïdectomie totale avec auto transplantation (*figure 9)*</u>

La parathyroïdectomie totale avec auto transplantation partielle immédiate dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien a été réalisée par Geis. Mais c'est la technique développée par Wells qui est la plus répandue. Elle consiste à pratiquer l'autogreffe d'une dizaine de petits fragments glandulaire (de 2mm de coté), sans remaniements nodulaires ou hémorragiques, dans un site receveur musculaire. Environ 60 à 80 mg de parenchyme glandulaire pourront être

implantés dans le long supinateur, le sterno-cléido-mastoïdien, ou le grand droit de l'abdomen **[78]**.

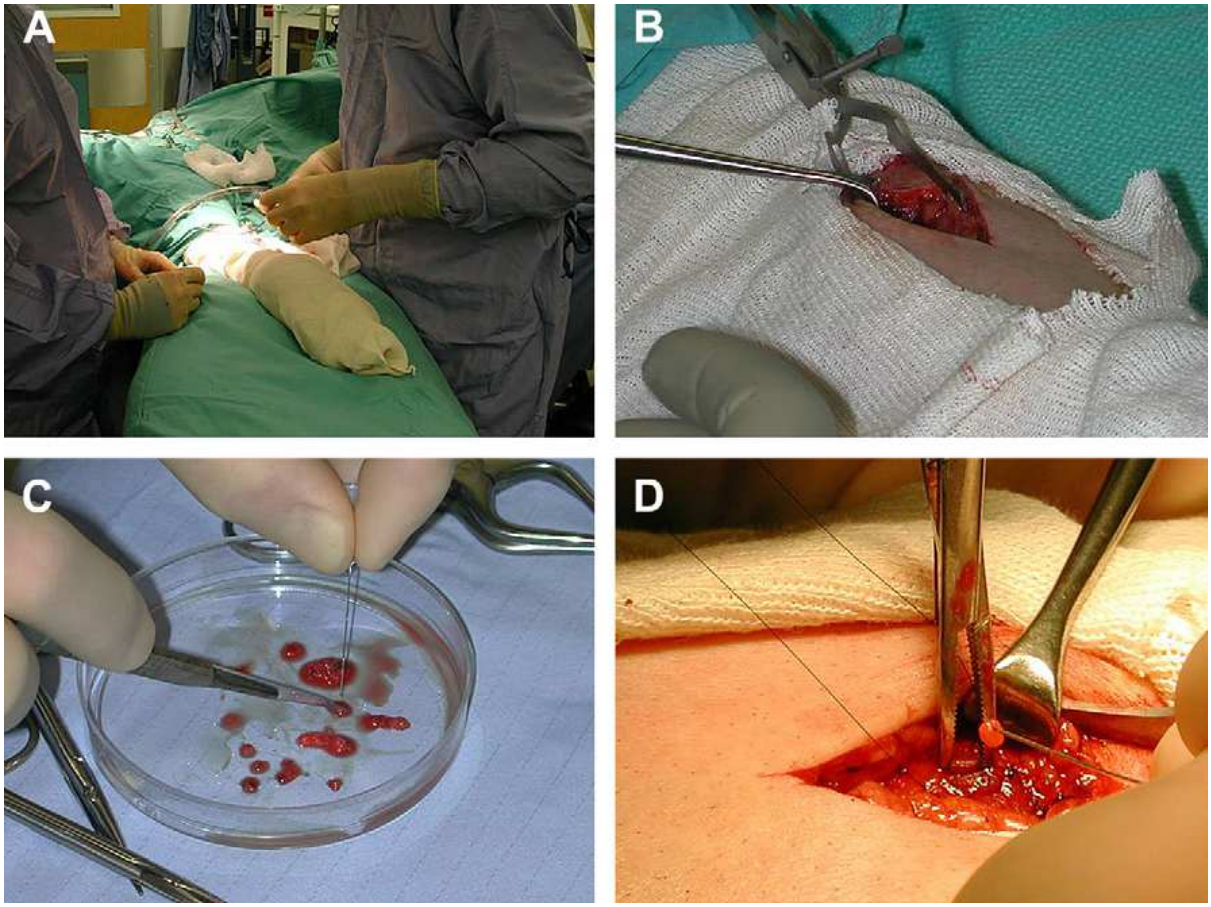


FIGURE 9 : Parathyroïdectomie totale avec implantation de tissu parathyroïdien dans l'avant-bras non dominant [72]
A : préparation de l'avant-bras. B: petite incision. C : 50 à 100 mg de tissu est disséqué à partir de la glande. D : implantation du tissu parathyroïdien dans le long supinateur.

- Résection limitée à une ou deux glandes parathyroïdes

Une résection des glandes malades peut être envisagée dans les cas où une hyperplasie ou un adénome unique ou double sont localisés à une ou deux glandes parathyroïdes. Dans ce contexte, la mesure de la PTH peropératoire peut aider à les identifier. Des études ont montré une amélioration des symptômes après l'opération avec un taux de réussite de plus de 95 %, et une diminution significative des complications postopératoires **[79]**. Cependant,

Triponez et ses collègues ont rapporté un risque plus élevé d'HPT persistante et récurrente **[79]**.

e-Gestes associés

-Thymectomie cervicale bilatérale

La fréquence de la localisation intrathymique des glandes ectopiques impose d'associer à la parathyroïdectomie une thymectomie bilatérale par voie cervicale. Toutefois, les auteurs ne recommandent ce geste que lorsque les glandes parathyroïdes inferieures n'ont pas pu être localisées **[80]**.

-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 **[81]**.

-La cryoconservation des parathyroïdes

Elle est souhaitable dès que l'exérèse dépasse la moitié du capital parathyroïdien, quel que soit le type de parathyroïdectomie pratiquée. Sa technique a été codifiée par Wells et Chritiansen. Mais elle nécessite une infrastructure qui n'est pas à la disposition de tous les chirurgiens, beaucoup d'équipes s'en passent **[82]**.

f-Examen extemporané

L'examen histologique extemporané de la pièce opératoire doit être systématique afin de confirmer l'ablation du parenchyme parathyroïdien, de s'assurer de l'efficacité du geste opératoire, et de déterminer le degré de l'hyperplasie parathyroïdienne. Il permet ainsi de minimiser le risque d'échec et donc de réintervention **[83].**

g-Dosage peropératoire de la PTHi:

Le dosage de la PTH en peropératoire reste l'unique manière de savoir s'il existe encore du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel après exérèse. 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 à 10 mn selon les séries).

En cas d'HPT secondaire ou tertiaire, ce dosage peut être utile pour prévenir ou réduire les persistances et les récidives **[84]**.

h-Indication

Quel est le meilleur procédé chirurgical pour traiter l'hyperparathyroïdie ?

La parathyroïdectomie subtotale est une intervention qui a fait ses preuves. Elle peut être réalisée de façon simple en prenant garde à conserver un fragment bien vascularisé pour éviter une nécrose et une tétanie. Il n'est pas inutile de cryoconserver des fragments glandulaires pour parer éventuellement à cette complication. L'inconvénient principal est la difficulté d'apprécier correctement la masse glandulaire laissée en place. En cas de récidive, la réintervention est un peu difficile, mais elle a l'avantage de permettre de vérifier l'existence éventuelle d'une cinquième glande. Elle a conduit à des améliorations spectaculaires des symptômes dans 90 % des cas, à la régulation durable du calcium dans 94 % des cas et de la PTH dans 71 % des cas pendant au moins une période de surveillance de deux ans **[85]**.

Certains ont adopté avec enthousiasme la parthyroïdectomie totale avec réimplantation comme technique chirurgicale standard. Mais c'est une méthode récente dont le recul d'observation est insuffisant, de plus c'est une technique un peu compliquée avec deux inconvénients : s'il faut réintervenir, on ne sait pas toujours s'il y a récidive à l'avant-bras ou hypertrophie d'une glande

surnuméraire au niveau du cou ou dans le médiastin. L'exérèse soi-disant facile et façonnable à volonté des fragments réimplantés apparait comme un geste difficile, souvent incertain dans sa précision.

L'essentiel reste une bonne indication opératoire, et une intervention faite par un chirurgien entrainé qui saura découvrir toutes les glandes. C'est de cela que dépend la qualité des résultats cliniques plus que de la technique exacte de la parathyroïdectomie.

i-Suites post opératoires

-Mortalité

La mortalité propre à la chirurgie parathyroïdienne reste faible, variant de 0 à 7% selon les grandes séries **[86].**

-Morbidité

Les principales complications de la parathyroïdectomie sont :

- ✓ Hypoparathyroïdie post-opératoire :

La chirurgie parathyroïdienne expose à une hypoparathyroïdie permanente après la réduction du parenchyme parathyroïdien, nécessitant une réimplantation des tissus cryoconservés dans plus de 7 % des cas **[87]**.

- ✓ Hypocalcémie :

L'hypocalcémie postopératoire est la complication majeure. Elle est la conséquence de l'état physiologique du squelette et de l'hypoparathyroïdie. Plus la résorption osseuse est importante et plus la calcémie aura tendance à chuter en postopératoire, car l'os est avide au calcium (''hungry bone syndrome''). Elle s'observe dans 15 à 30 % des cas **[88]**.

L'hypocalcémie peut se limiter souvent à des manifestations discrètes tels des fourmillements et/ou des paresthésies des extrémités et de la face, mais elle peut

aller jusqu'aux crampes musculaires périphériques et abdominales voire même des crises de tétanie qui sont plus rares et plus graves.

La prévention de l'hypocalcémie est indiquée 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 carbonate de calcium) associée à 1 à 3 ug d'alpha calciférol. Dans les formes sévères annoncées par une chute rapide de l'hypocalcémie, il faut administrer le calcium par voie intraveineuse (2 à 3 ampoules par jour).

- ✓ Paralysie récurrentielle :

La paralysie laryngée par atteinte du nerf récurrent est une complication rare des cervicotomies premières (1% des cas). Le contrôle systématique de la motricité laryngée permet de porter le diagnostic. Le plus souvent, ce trouble est transitoire avec une récupération qui se fait presque toujours dans les deux premiers mois qui suivent l'intervention ; dans tous les cas, il faut démarrer une rééducation orthophonique précoce, afin de limiter les conséquences de cette paralysie.

- ✓ Autres complications :

Les hématomes compressifs, les infections de la paroi et les abcès sont des complications post-opératoires qui peuvent se voir après une chirurgie parathyroïdienne dans 5 à 8 % des cas **[89]**.

j-Surveillance post-opératoire

-A court terme :

La surveillance clinique post-opératoire immédiate se porte sur la recherche :

- ✓ D'un hématome de la loge thyroïdienne qui peut évoluer vers un hématome compressif nécessitant ainsi une évacuation urgente.
- ✓ Des signes d'hypocalcémie.

- ✓ D’une paralysie récurentielle.

La surveillance biologique se portrait sur le dosage :

- ✓ Systématique de la calcémie chez les patients opérés à la recherche d’une hypocalcémie postopératoire.
- ✓ Du taux de la PTH la recherche d’un éventuel échec du traitement chirurgical.

-A long terme :

- ✓ Hyperparathyroïdie persistante avec persistance des symptômes et/ou des paramètres biologiques et/ou radiologiques dans les 6 mois suivant la chirurgie. Elle correspond, dans la plupart des cas, à un échec de la chirurgie initiale dans la réduction optimale du parenchyme parathyroïdien, en raison des difficultés engendrées par les variations anatomiques topographiques ou la présence de glandes ectopiques.
- ✓ L’hyperparathyroïdie récidivante avec récurrence des symptômes et/ou des paramètres biologiques et/ou des signes radiologiques d’hyperparathyroïdie 6 mois après la parathyroïdectomie a été classée comme hyperparathyroïdie récidivante. Elle a été observée dans 5 à 15 % après une parathyroïdectomie **[90]**. Les récidives d’hyperparathyroïdie serait secondaire à :
    - Une hyperplasie du moignon restant
    - Une parathyroïdectomie initiale incomplète
    - Une glande surnuméraire

I-TYPE ET CADRE DE L'ETUDE

Il s'agissait d'une étude de cas colligés dans le service d'hémodialyse du CHU Aristide Le Dantec et le centre d'hémodialyse ABC de Dakar.

II- METHODOLOGIE

Pour mener cette étude, tous les patients opérés pour HPT secondaire ou tertiaire durant la période 2008-2013 ont été analysés.

Des données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques. Les paramètres étudiés étaient :

- Les aspects épidémiologiques : âge, sexe, durée en hémodialyse.
- Les aspects cliniques : les antécédents néphrologiques, les antécédents non néphrologiques, signes osseux, signes extra-osseux.
- -Les aspects dialytiques : paramètres de dialyse, abords vasculaires.
- Les aspects biologiques dans le cadre du bilan phosphocalcique : taux de PTHi, calcémie, phosphorémie, taux de vitamine D, concentrations plasmatiques de PAL totale.
- Les aspects radiologiques : Les résultats des radiographies osseuses et des échographies cervicales.
- Les aspects thérapeutiques : les modalités du traitement médical et chirurgical (indications de la PTX, type d'intervention, complications post opératoires).
- Les aspects histologiques : résultats des examens anatomopathologiques.
- Les aspects évolutifs : évolution des signes cliniques et des paramètres biologiques.

III- LES OBSERVATIONS CLINIQUES

III-1-Observation N°1 :

Il s'agit de Mme A D S âgé de 42 ans en hémodialyse périodique depuis octobre 2010. La néphropathie initiale est d'origine indéterminée.

Comme antécédents, on notait une HTA connue et suivie depuis 6 ans.

L'hémodialyse était réalisée à raison de 3 séances hebdomadaires d'une durée de 4 heures avec une concentration calcique de dialysat de 1,5 mmol/l. L'abord vasculaire était une fistule huméro-céphalique gauche. .

Au début du traitement dialytique, la concentration sérique de PTHi était de 708 pg/ml, avec une calcémie à 92 mg/l, une phosphorémie à 21 mg/l, et une concentration sérique de la 25-OH vitamine D à 28 ug/l (valeur normale : 30 à 80 ug/l). Une supplémentation vitaminique a été prescrite (Uvedose 1 amp /mois).

En septembre 2012, la patiente présentait une asthénie physique et des douleurs articulaires diffuses.

Le contrôle biologique a objectivé une HPT tertiaire avec une PTH à 1236,9 pg/ml (19 x la normale), une hypercalcémie à 107 mg/l et une phosphorémie à 44 mg/l.

Une échographie a été réalisée montrant la présence d'un goitre lobaire droit avec un nodule mixte (20x15x28mm) et un nodule lobaire inferieur gauche de 12 x 7 mm, ainsi que l'absence de nodules parathyroïdiens.

Devant ce tableau, un traitement chirurgical a été alors indiqué. En décembre 2012, la patiente a bénéficié d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle l'exploration a mis en évidence un nodule au niveau de la glande parathyroïde inferieure droite. Une thyroïdectomie totale et une exérèse de la parathyroïde inférieure droite ont été réalisées. Les suites post-opératoires étaient simples avec une calcémie à 88 mg/l.

L'examen anatomohistopathologique de la pièce opératoire a montré un aspect histologique compatible avec un goitre hétéromultinodulaire de la thyroïde associé à un adénome parathyroïdien.

L'évolution a été marquée par une diminution de la PTHi à 969,3 pg/ml (14x la normale) au contrôle biologique.

III-2-Observation N°2

Il s'agit de Mme E A D âgé de 29 ans en hémodialyse périodique depuis juillet 2007. La néphropathie initiale est une nephroangiosclérose bénigne.

Comme antécédents, on retrouvait une tumeur bénigne du sein gauche opérée en 2000 et un goitre euthyroïdien en 2009. .

L'hémodialyse était réalisée à raison de 3 séances hebdomadaires d'une durée de 4 heures avec une concentration calcique de dialysat de 1,5 mmol/l. L'abord vasculaire était une FAV humero-céphalique gauche. .

Au début du traitement dialytique, le bilan phosphocalcique révélait une hypocalcémie à 78 mg/l, une hyperphosphorémie à 60 mg/l. Un régime restreint en phosphore et un apport en calcium ont été prescrits, avec une prise régulière du traitement par la patiente.

En Décembre 2009, le contrôle biologique objectivait une HPT secondaire sévère avec une PTHi à 1129 ng/l (17 x la normale), une calcémie à 89 mg/l, et une hyperphosphorémie à 56 mg/l. Le taux de 25-OH vitamine D était de 44 ng/l. Un traitement médical de à base de Cinacalcet a été démarré avec une posologie de 30mg/j. L'évolution a été marquée par une diminution du taux de PTHi à 639 ng/l en juin 2010 puis à 554 ng/l en novembre 2010. Le traitement a été arrêté par la suite.

En décembre 2012, un bilan phosphocalcique de contrôle a révélé un taux de PTHi à 1199,2 ng/l (17 x la normale), avec une calcémie à 89 mg/l, et une

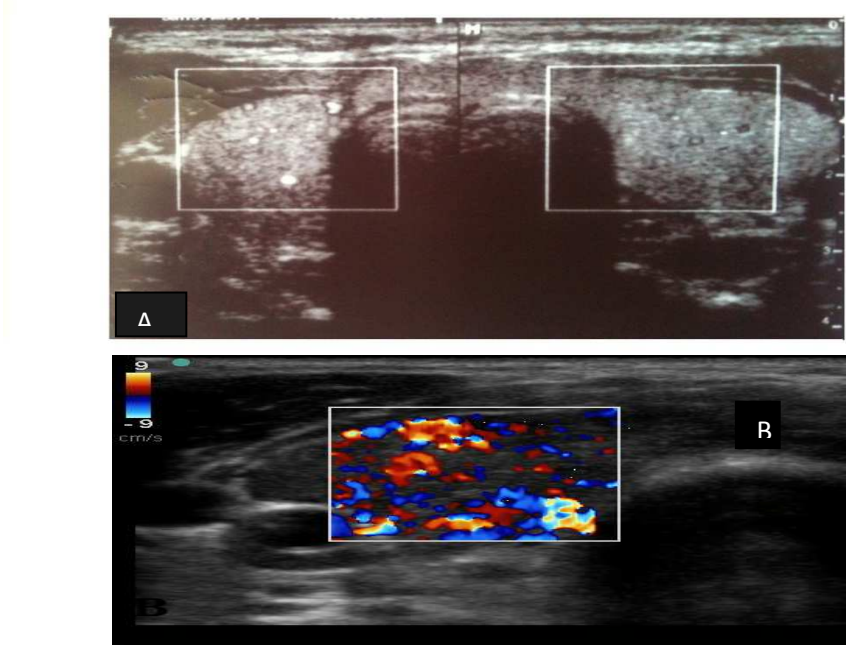
phosphorémie à 41 mg/l. La réintroduction du Cinacalcet à une dose de 30 mg/j s'est révélée sans succès, avec une persistance de l'augmentation du taux de PTHi à 1275,5 pg/ml. La calcémie était à 100 mg/l, la phosphorémie à 41 mg/l, et le taux de PAL à 226 UI/l au contrôle biologique deux mois après. Ceci a motivé le recours à la parathyroïdectomie.

Sur le plan clinique, la patiente ne présentait aucune symptomatologie.

Sur le plan hématologique, une anémie normochrome normocytaire à 8,7 g/dl résistante à la prise d'érythropoïétine a été notée.

Des radiographies des mains, crane et épaules ont été demandées, ne révélant aucune lésions osseuses ou articulaires.

Une échographie cervicale a été réalisée, objectivant un discret goitre non hypervascularisé et non nodulaire avec absence de nodules parathyroïdiens (*figure 8*). Le bilan thyroïdien était normal.



<u>Figure 10</u> : Images échographiques en coupe transversale en faveur d'un goitre : diffus, aux deux lobes thyroïdiens et de l'isthme (A), hypervasculaire (B).

La patiente a bénéficié en mars 2013 d'une intervention chirurgicale, au cours de laquelle l'exploration a mis en évidence une hypertrophie de la glande

parathyroïde inferieure droite et supérieure gauche. Une thyroïdectomie totale et une exérèse des deux glandes hypertrophiées ont été effectuées. Les calcémies post-opératoires de contrôle étaient à 95 mg/l à j1 et 76 mg/l à j2, corrigée par une supplémentation calcique. L'examen anatomopathologique est en cours.

L'évolution a été marquée par l'absence de diminution du taux de PTHi qui est resté stationnaire à 1293 ng/l au contrôle biologique un mois après.

III-3-Observation N°3

Il s'agit de Mme O S âgé de 55 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, en hémodialyse périodique depuis 2007. La néphropathie initiale est une polykystose rénale autosomique dominante.

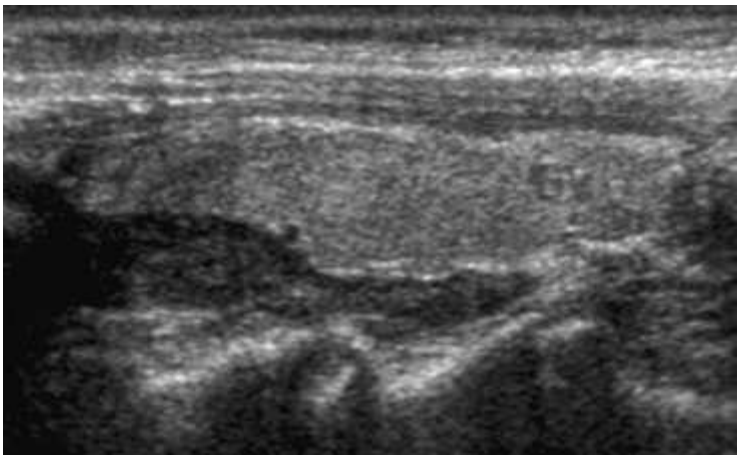
L'hémodialyse était réalisée à raison de 3 séances hebdomadaires d'une durée de 4 heures avec une concentration calcique de dialysat de 1,5 mmol/l. L'abord vasculaire était une FAV huméro-céphalique gauche.

En avril 2010, la patiente présentait des douleurs osseuses diffuses, une douleur articulaire au niveau de la hanche gauche avec impotence fonctionnelle du membre inferieure gauche entrainant une boiterie.

Le contrôle du bilan phosphocalcique a objectivé une HPT tertiaire sévère avec une PTH à 2395 ng/l (36 x la normale), une hypercalcémie à 114 mg/l, une hyperphosphorémie à 47 mg/l, et un taux de PAL totale de 3652 UI/l (26 x la normale).

La patiente a bénéficié d'une radiographie du bassin et des épaules, dévoilant un aspect de remaniement dystrophique des travées osseuses, et d'une densitomètrie osseuse calculant un Tscore à - 3,1 en faveur d'une ostéoporose.

Une échographie cervicale a été réalisée, montrant la présence de deux nodules parathyroïdiens au niveau de la parathyroïde inferieure droite et supérieure gauche, compatibles avec des adénomes (figure 9).



<u>Figure 11</u> : Image échographique en coupe longitudinale montrant un adénome parathyroïdien gauche : image volumineuse hypoéchogène située au pôle supérieur du lobe gauche (7 × 23 × 6 mm)

Devant l'HPT tertiaire, un traitement médical à base de Cinacalcet a été démarré en août 2010 avec une posologie de 30mg/j, mais qui s'est révélé sans succès avec persistance de l'augmentation du taux de PTHi à 3652 ng/l (52 x la normale) au contrôle biologique deux mois après.

En janvier 2011, la patiente a bénéficié d'un traitement chirurgical, avec comme technique opératoire une lobo-isthmectomie gauche avec ablation des glandes parathyroïdes inferieure droite et supérieure gauche. Les suites post opératoires étaient simples avec une calcémie à 97 mg/l.

L'examen anatomopathologique de la glande parathyroïde inferieure a permis la mise en évidence d'une hyperplasie homogène des cellules principales atypiques regroupées en acini et en lobules, le tout étant circonscrit par une fine capsule.

L'évolution a été marquée par une diminution lente du taux de PTHi, avec une concentration plasmatique à 2468 ng/l un mois après la chirurgie, pour atteindre une concentration de 583 ng/l avec une calcémie à 97 mg/l en février 2012.

III-4-Observation N°4 :

Il s'agit de MR M D âgé de 53ans en hémodialyse périodique depuis mai 2008. La néphropathie initiale est une néphropathie diabétique.

Comme antécédents, on retrouvait un diabète de type 2 depuis 23 ans, une HTA connue depuis 6 ans, et un décollement rétinien en 1986 avec perte de vue de l'œil gauche.

L'hémodialyse était réalisée à raison de 3 séances hebdomadaires de durée de 4 heures avec une concentration calcique de dialysat de 1,5 mmol/l. L'abord vasculaire est une FAV huméro-céphalique droite.

Au début du traitement dialytique, la concentration sérique de PTHi a été de 706 ng/l, avec une calcémie à 91 mg/l, une phosphorémie à 43 mg/l et une concentration sérique de la 25-OH vitamine D de 20 ug/l (valeur normale : 30 à 80 ug/l). Une supplémentation vitaminique et un dérivé 1-alpha-hydroxylé de la vitamine D ont été prescrits (Un aplha :0,5 ug/après chaque séance), avec une prise régulière du traitement par le patient.

L'évolution a été marquée par une augmentation lente de la PTHi jusqu'à une valeur de 1155 ng/l en janvier 2011, pour atteindre une valeur de 1237 ng/l (19 x la normale) avec une calcémie à 99 mg/l et une phosphorémie à 44 mg/l au contrôle biologique en octobre 2011.

Sur le plan clinique, le patient présentait des douleurs osseuses diffuses prédominant au niveau du bassin.

Une radiographie du bassin a été demandée ne révélant aucunes lésions osseuses ou articulaires.

Une échographie cervicale a été réalisée, objectivant un discret goitre des deux lobes et de l'isthme avec présence d'un kyste dystrophique du lobe thyroïdien droit et l'absence de nodules parathyroïdiens.

Devant l'HPT secondaire sévère, un traitement chirurgical a été décidé. En décembre 2012, Le patient a bénéficié d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle l'exploration a mis en évidence 4 glandes parathyroïdes dont 2 de taille légèrement augmentée (parathyroïde supérieure droite et inferieure gauche). Une exérèse des deux glandes parathyroïdes, une lobo-isthmectomie gauche et une nodulectomie droite ont été pratiquées. La calcémie post-opératoire de contrôle était à 81 mg/l à j1, corrigée par une supplémentation calcique. L'examen anatomopathologique a relevé un aspect d'hyperplasie nodulaire.

L'évolution a été marquée par une diminution de 43% du taux de PTHi avec une concentration plasmatique à 707 ng/l au contrôle biologique 15 jours après l'intervention.

III-5-Observation N° 5

Il s'agit de Mr M N âgé de 65 ans en hémodialyse périodique depuis juin 2007. La néphropathie initiale est une nephroangiosclérose.

Comme antécédents, une HTA connue depuis 15 ans et un AVC avec une hémiplégie séquellaire en 2004 ont été notés.

L'hémodialyse est réalisée à raison de 3 séances hebdomadaires d'une durée de 4 heures avec une concentration calcique de dialysat de 1,5 mmol/l. L'abord vasculaire était une FAV radio-cubitale.

Au début du traitement dialytique, la concentration sérique de PTHi était de 522 ng/l, avec une calcémie à 101 mg/l, et une phosphorémie à 43 mg/l. Un dérivé 1-alpha-hydroxylé de la vitamine D a été prescrit avec une prise régulière du traitement par le patient.

Sur le plan clinique, le patient était normotendu sous traitement antihypertenseur, se plaignant d'une asthénie physique. Son poids sec était de 68 kgs.

L'évolution a été marquée par une augmentation de la PTHi jusqu'à une valeur de 928 ng/l en septembre 2009 avec une hypercalcémie à 109 mg/l, et une phosphorémie à 39 mg/l. Une HPT tertiaire a été diagnostiquée, et par la suite la prise de Cinacalcet décidée, mais s'est révélée sans succès après 3 mois de traitement.

L'échographie cervicale a été réalisée, objectivant un nodule parathyroïdien droit compatible avec un adénome, et deux nodules thyroïdiens situés respectivement sur l'isthme et le lobe gauche.

Devant la persistance de l'augmentation du taux de PTHi jusqu'à une valeur de 1139 ng/l (17 x la normale), le patient a bénéficié en septembre 2010 d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle l'exploration a mis en évidence un gros adénome parathyroïdien droit. Une adénomectomie parathyroïdienne droite a été pratiquée. La calcémie post-opératoire était à 102 mg/l puis s'est stabilisée à 97 mg/l. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a conclu à la présence d'un tissu fibroadipeux associé à un tissu musculaire strié normal, avec absence de parenchyme parathyroïdien.

L'évolution a été marquée par une diminution du taux de PTHi à 661 ng/l au contrôle biologique un mois et demi après l'intervention avec une calcémie à 100 mg/l.

En Décembre 2010, le bilan phosphocalcique avait montré une élévation du taux de PTHi à 795 ng/l avec une calcémie à 101 mg/L, et une phosphorémie à 40 mg/l. Une HPT persistante a été suspectée.

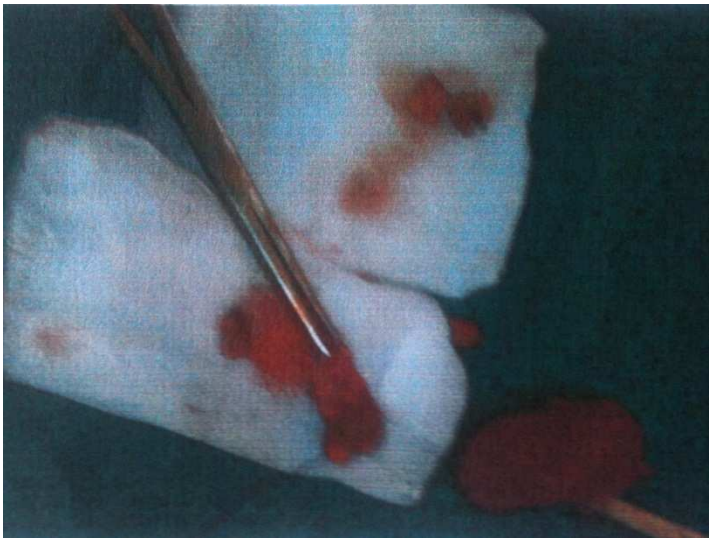
Une échographie cervicale a été réalisée par la suite objectivant un nodule ischémique tissulaire de 11,5 mm et un autre lobulaire gauche mixte de 11 mm

avec absence de visualisation des glandes parathyroïdes. Le bilan biologique thyroïdien était normal.

Une réintervention chirurgicale a été réalisée en mars 2011. L'exploration a permis la découverte d'un nodule isthmo-lobaire gauche, une glande parathyroïde moyenne gauche hypertrophiée étendue vers le pôle inferieur gauche, et une glande parathyroïde supérieure gauche en position ectopique complètement enfouie dans la thyroïde. Une lobo-isthmectomie gauche et une ablation de la glande moyenne et de la glande supérieure gauche ont été effectuées (*figure 10*). En post-opératoire précoce, le patient a présenté un hématome compressif qui a nécessité une reprise en urgence au bloc opératoire, objectivant une lésion de la veine jugulaire droite, qui a été anastomosée. La calcémie post-opératoire était de 94 mg/l.

L'examen anatomopathologique de la glande parathyroïde moyenne gauche a révélé un aspect d'hyperplasie nodulaire.

L'évolution a été marquée par une diminution du taux de PTHi de 1083 ng/l à 621 ng/l au contrôle biologique 5 mois après l'intervention. Le patient a bénéficié par la suite d'une prise de Cinacalcet à raison de 30mg/j, la PTHi de contrôle était à 294 ng/l après un mois de traitement.



<u>Figure 12</u> : Vue macroscopique de la glande parathyroïdienne gauche hyperplasique

III-6-Observation N° 6

Il s'agit de Mr S D âgé de 71 ans en hémodialyse périodique depuis juillet 2009. La néphropathie initiale est une nephroangiosclérose.

Comme antécédents, une HTA connu depuis 35 ans et un AVC ischémique vertébro-basilaire avec une hémiplégie séquellaire en 2009 ont été notés.

L'hémodialyse était réalisée à raison de 3 séances hebdomadaires d'une durée de 4 heures avec une concentration calcique de dialysat de 1,5 mmol/l. L'abord vasculaire était une FAV radio-cubitale.

Au début du traitement dialytique, la concentration sérique de PTHi était de 928 ng/l, avec une calcémie à 99 mg/l, et une phosphorémie à 38 mg/l. Un dérivé 1-alpha-hydroxylé de la vitamine D a été prescrit avec une prise régulière du traitement par le patient.

L'évolution a été marquée par une augmentation de la PTHi jusqu'à une valeur de 1180 ng/l en aout 2011 avec une calcémie à 98 mg/l, et une hyperphosphorémie à 53 mg/l. La concentration sérique de la 25-OH vitamine D était de 56 ug/l.

Sur le plan clinique, le patient se plaignait d'une douleur lombaire entrainant une impotence fonctionnelle.

Des radiographies du bassin et du rachis dorsolombaire ont été demandées révélant une discopathie dégénérative lombaire prédominant en L4-L5 avec pincement discal et une ostéosclérose des plateaux vertébraux adjacents.

Le patient a bénéficié aussi d'une échographie cervicale qui a montré la présence d'une hypertrophie de la parathyroïde supérieure gauche et d'un nodule hyperechogéne mixte situé à la partie postéro-supérieure du lobe gauche.

Devant l'HPT secondaire sévère, un traitement médical à base de cinacalcet avec une posologie de 30mg/l a été démarré. L'évolution a été marquée par une diminution du taux de PTH à 401 ng/l puis 302 ng/l en juin 2012.

En décembre 2012, le bilan phosphocalcique de contrôle a révélé un taux de PTH à 902,2 ng/l, une calcémie à 85 mg/l et une phosphorémie 34 mg/l, motivant ainsi le recours à la parathyroïdectomie. En février 2013, Le patient a bénéficié d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle l'exploration a mis en évidence une glande parathyroïde supérieure gauche hypertrophiée, un nodule thyroïdien gauche, et 3 glandes parathyroïdes de taille normale. Une exérèse de la glande supérieure gauche et une lobo-isthmectomie gauche ont été pratiquées. La calcémie post-opératoire était à 89 mg/l. L'examen anatomopathologique a relevé un aspect d'hyperplasie nodulaire.

L'évolution a été marquée par l'absence de diminution du taux de PTHi qui est resté stationnaire à 1095,6 ng/l.

<u>Tableau III</u>: Tableau récapitulatif regroupant les données des observations.

	A.D.S	E.A.D	O.S	M.D	M.N	S.D
Age	42	29	55	53	65	71
Sexe	F	F	F	M	M	M
Race	Noire	Noire	Noire	Noire	Noire	Noire
Néphropathie initiale	indéterminée	NAS	PKRD	Néphropathie diabétique	NAS	NAS
Durée en HD	3 ans	6 ans	6 ans	5 ans	6 ans	4 ans
Signes cliniques	Asthénie+ douleurs articulaires	Absence de signes	Douleurs osseuses+ douleurs articulaires	Douleurs osseuses diffuses	Asthénie physique	Douleur lombaire
PTH (pg/ml)	1236.9	1275.5	2395	1237	928	902,2
Calcémie mg/l	107	100	114	99	109	85
Phosphate mg/l	44	41	47	44	39	34
Vit D (ug/l)	28	44	-	20	-	56
PAL(UI/l)	Non faite	226	3652	Non faite	Non faite	Non faite
Radiographie osseuse	Non faite	Pas de lésions osseuses	Déminéralis-ation	Pas de lésions osseuses	Non faite	Osteo-sclerose
Echographie cervicale	Pas de nodules	Pas de nodules	2 nodules	Pas de nodules	Nodule droit	Hypertrophie de la PSG
Traitement	PTX	Cinacalcet+ PTX	Cinacalcet + PTX	PTX	Cinacalcet +PTX	Cinacalcet +PTX

IV-DISCUSSION

IV-1-Aspects Epidémiologiques et facteurs de risque

La moyenne d'âge des patients traités chirurgicalement pour HPT secondaire ou tertiaire varie selon les séries entre 40 et 50 ans. Cela s'explique par le fait que le traitement chirurgical est évité chez le sujet âgé du fait du risque anesthésique **[91]**. Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 52,5 ans et concordait avec les résultats de la littérature.

Le sexe féminin est associé à un risque plus élevé de recours à la PTX. Dans notre étude, 3 femmes et 3 hommes ont été opérés pour HPT secondaire ou tertiaire, avec un sexe ratio de 3H/3F **[34]**.

Il a été constaté que les néphropathies non diabétiques étaient plus associées à une HPT secondaire sévère. Dans notre étude un seul cas de néphropathie diabétique a été recensé (patient N°4) **[34]**.

L'incidence de la PTX passe de 0,3 % si la durée en hémodialyse est inférieure à 5 ans à 3 % si la durée en hémodialyse est supérieure à 10 ans **[92]**. Dans notre étude, 3 patients opérés avaient une ancienneté de dialyse de plus de 5 ans. La durée moyenne en hémodialyse chez nos patients était de 5 ans.

IV-2-Aspects Cliniques

Dans une série de 55 patients hémodialysés chroniques ayant bénéficiés d'une PTX pour une HPT secondaire ou tertiaire, des douleurs osseuses diffuses étaient présentes chez tous les patients, 72,7% d'entre eux ont manifesté la présence de signes généraux se résumant à l'asthénie, des fractures pathologiques et une boiterie ont été retrouvées chez respectivement 7,2 % et 3,6% des patients **[93]**.

Les patients N°1, N°3 et N°4 et N°6 présentaient des signes osseux exclusivement composés de douleurs osseuses et articulaires d'allure mécanique, diffuses et intermittentes, prédominant au niveau du bassin, des membres inférieurs et du rachis lombaire. Leur intensité a entrainé une impotence fonctionnelle chez la patiente N°3 et le patient N°6. Une asthénie physique était présente chez la patiente N°1 et le patient N°5, constituant un très bon signe d'appel de la pathologie parathyroïdienne.

Les signes d'hypercalcémie incluent une lithiase rénale, un ulcère gastroduodénal, une pancréatite, des calcifications vasculaires et des tissus mous, et des troubles psychiques **[94]**. Les patients N°1, N°3 et N°5 étaient hypercalcémiques et ne présentaient aucun signe d'hypercalcémie.

IV-3-Aspects Biologiques

Pour l'interprétation du taux circulant de la PTH dite « intacte », il est convenu de tenir compte de la méthode de mesure utilisée. Il existe des dosages de deuxième génération détectant au moins deux formes de la molécule : la PTH 1-84 et une forme tronquée, majoritairement la forme 7-84. Une nouvelle génération d'immuno-dosage, appelée « dosage de troisième génération », permet de doser exclusivement la PTH entière 1-84 excluant la forme tronquée. La variabilité des méthodes de dosage peut compliquer la prise en charge thérapeutique du patient. L'activité hypercalcémiante de la PTH réside dans sa partie N-terminale (1-6). C'est pourquoi, alors que la PTH intacte vraie totale (1-84) a une activité hypercalcémiante, le fragment tronqué 7-84 exerce une action opposée. Or certaines trousses de dosage de 2°génération, supposées doser la PTH intacte, dosent également ce fragment tronqué qui s'accumule dans le sang des IRC. Ainsi l'on retrouve des taux élevés de PTH pour une activité moindre que celle supposée du fait de l'action antagoniste du fragment 7-84 **[95]**.

Concernant les dosages de 3éme génération, il a été conclu qu'il n'était pas encore possible de définir des valeurs de référence utilisables en routine chez le patient dialysé, surtout en l'absence d'étude de corrélation avec les biopsies osseuses **[96]**.

Le dosage des taux de PTHi chez nos patients s'est fait selon un dosage de seconde génération. Les valeurs normales sont de 15 à 68 ng/l **[97]**.

Les valeurs de PTHi étaient très élevées chez tous les patients, la moyenne était de 1329,1 ng/l (20 x la normale) avec des extrêmes de 902,2 ng/l (patient N°6) et de 2395 ng/l (patiente N°3).

Une hypercalcémie était observée chez les patients N°1, N°3 et N°5. Le reste des patients était normo-calcique. La calcémie moyenne était de 102,3 mg /l.

La patiente N°3 avait une hyperphosphorémie à 47 mg/l. Le reste des patients avait une phosphorémie normale variant entre 34 et 44 mg/l. La phosphorémie moyenne était de 41,5 mg/l.

Les phosphatases alcalines totales représentent essentiellement les phosphatases alcalines hépatiques et les phosphatases alcalines osseuses, les phosphatases intestinales ou placentaires étant négligeables. La phosphatase alcaline osseuse est une enzyme fixée sur la membrane de l'ostéoblaste, elle n'est pas dialysable ni filtrable par les reins, de telle sorte que sa concentration plasmatique n'est pas modifiée par les variations de la fonction rénale. Elle est uniquement produite par les cellules ostéoblastiques, et peut être isolée par électrophorèse. Un taux supérieur à 20 ng/ml est toujours associé à des signes histologiques d'HPT. Il existe une bonne corrélation positive entre les phosphatases alcalines osseuses et la concentration plasmatique de PTH intact. La sensibilité de ce seuil (> 20 ng/ml) atteignait les 100 % dans la prédiction d'une augmentation du remodelage osseux, sa haute spécificité suggère qu'un

taux supérieur à 20 ng/ml exclut presque formellement l'existence d'un remodelage osseux normal ou diminué.

Au cours de l'HPT secondaire et tertiaire, les PAL totales et osseuses sont élevées **[88]**. Elles sont un indice biochimique utile pouvant servir à la sélection des patients chez qui des radiographies osseuses seront réalisées. Les PAL totales sont généralement supérieures à 120 UI/l **[12, 98]**.

Les phosphatases alcalines totales ont été réalisées chez deux patientes. Elles étaient très élevées à 226 et 3652 UI/l chez respectivement la patiente N°2 et la patiente N°3, témoignant d'un haut remodelage osseux. Les phosphatases alcalines osseuses n'ont pas été dosées.

Le dosage de la 25-OH vitamine D a été réalisé chez les patients N°1, N°2, N°4 et N°6. Les valeurs étaient normales en raison de l'apport vitaminique.

Une anémie résistante à l'EPO a été objectivée chez la patiente N°3. Elle s'explique par l'existence d'une fibrose médullaire avec réduction des progéniteurs de l'érythropoïèse secondaire à l'HPT secondaire et tertiaire.

IV-4-Aspects Radiologiques

a-Radiologies osseuses

En cas d'HPT secondaire ou tertiaire, des radiographies du squelette osseux sont réalisées pour évaluer les effets de la sécrétion excessive de PTH. Les signes radiologiques d'HPT au niveau des mains et du bassin sont facilement discernables. Les radiographies de ces sites sont demandées en premier. Les résorptions osseuses sont les signes les plus évocateurs, mais d'autres signes peuvent exister telle une tumeur brune, une ostéosclérose ou des calcifications métastasiques **[90]**.

Des radiographies standards des mains, épaules, bassin et rachis ont été réalisées chez les patients N°2, N°3, N°4 et N°6. Elles ont mis en évidence,

pour la patiente N°3, des remaniements dystrophiques des travées osseuses et chez le patient N°6 une ostéosclérose des plateaux vertébraux, probablement en rapport avec l'HPT sévère.

Elles n'ont montré aucunes lésions osseuses d'hyperparathyroïdie chez le reste des patients. Les calcifications osseuses n'étaient pas retrouvées chez nos patients.

La densité minérale osseuse est inévitablement réduite chez les patients présentant une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire, mais sa mesure n'est pas recommandée en routine **[88]**. Toutefois, la biopsie osseuse avec double marquage à la tétracycline reste très utile pour la caractérisation exacte de l'histologie osseuse, l'évaluation des effets de la PTH sur celle-ci, et prédire la réponse à la parathyroïdectomie. Cet examen peut fournir des informations nécessaires dans la gestion des patients atteints d'ostéodystrophie rénale.

Une densitométrie osseuse réalisée chez la patiente N°3 a diagnostiqué une ostéoporose avec un Tscore à -3,1. Celle-ci est probablement secondaire à l'hyperparathyroïdie, qui a provoqué une perte osseuse par accentuation de la résorption osseuse. L'âge et le sexe étaient aussi des facteurs aggravants.

La biopsie osseuse n'a été réalisée chez aucun des patients.

b-Examens de localisation

Dans une série de 200 patients insuffisants rénaux opérés pour une HPT secondaire ou tertiaire, des données concernant les résultats de l'échographie et de la scintigraphie parathyroïdiennes, ainsi que les modalités et les résultats de l'exploration chirurgicale ont été recueillis. La sensibilité de l'échographie et de la scintigraphie était respectivement de 36,4 et 49,3%. Les performances des deux explorations étaient accrues par leurs associations (sensibilité de 64,3%) et chez les patients avec hyperparathyroïdies récidivées **[49]**. Selon Tominaga, une

anomalie des parathyroïdes à l'échographie cervicale est décelée dans 66 à 75 % des cas **[99]**.

Tous les patients ont bénéficié d'une exploration échographique des glandes parathyroïdes, demandée en 1ère intention. Elle a permis d'objectiver la présence d'un et deux nodules parathyroïdiens chez respectivement le patient N°5 et la patiente N°3, et d'une hyperplasie glandulaire chez le patient N°6, mais a noté l'absence d'hyperplasie ou de nodules chez les autres patients.

L'exploration chirurgicale a par contre mis en évidence la présence d'un nodule parathyroïdien droit chez la patiente N°1, et une hypertrophie droite et gauche chez la patiente N°2 et le patient N°4.

Plusieurs paramètres sont susceptibles de modifier la détection des glandes parathyroïdes. Les premiers sont d'ordre technique. Plusieurs études ont ainsi souligné l'intérêt, pour l'échographie, d'utiliser des sondes de haute fréquence pour les hyperplasies et adénomes des HPT. Ensuite, La taille de la glande parathyroïde est susceptible d'influencer sa détection échographique, même si des faux négatifs ont été décrits malgré la présence de glandes franchement hypertrophiées, et si certains adénomes peuvent être détectés en dépit leurs petites tailles. La localisation de la glande parathyroïde est un autre facteur influençant logiquement son accessibilité au cours des examens morphologiques. Les glandes en situation ectopique étaient moins souvent détectées. Enfin, les glandes présentant un contingent d'hyperplasie nodulaire lors de l'examen histologique étaient les plus facilement détectées **[49]**.

Chez le patient N°5, la glande parathyroïde inferieure droite était en position intrathyroïdienne.

L'échographie cervicale a l'avantage de diagnostiquer une pathologie thyroïdienne associée. Elle se voit dans 17% des cas **[49]**. Une thyropathie a été retrouvée chez 5 patients.

La scintigraphie n'a pas pu être réalisée chez nos patients. Elle apparait clairement plus efficace que l'échographie dans la détection des glandes parathyroïdes hypertrophiées permettant ainsi, au chirurgien, la réalisation d'un acte plus rapide et/ou plus efficace. Mais elle est associée à une sensibilité bien inférieure à la dissection menée par un chirurgien expérimenté, et à la détection d'une maladie thyroïdienne associée.

La TDM cervical et l'IRM n'avaient pas d'indication chez les patients étudiés. Elles sont réservées aux discordances du couple échographie et scintigraphie cervicale, ou au cas où les glandes pathologiques n'ont pas pu être repérées par l'exploration chirurgicale ou par les autres examens de localisation.

IV-6-Aspects Thérapeutiques

a-Traitement médical

Les patients N°2, N°3, N°5 et N°6 ont bénéficié d'un traitement par Cinacalcet après échec du traitement conventionnel. Il a été pris au repas du soir, à une posologie de 30 mg/j pour une durée moyenne de 2 mois. L'hypocalcémie rapportée dans la littérature n'a pas été observée chez nos patients. La calcémie était stable variant entre 94 mg/l et 112 mg/l.

Le cinacalcet a transformé le traitement de l'HPT secondaire résistante aux traitements conventionnels, et surtout de l'HPT tertiaire des patients hémodialysés. La prescription du CC peut éviter le recours à la PTX, et a été associée à une amélioration de la perte osseuse au niveau du col du fémur, et à une diminution des fractures et douleurs osseuses. Selon une série de 81 patients traités par CC, 6,1% des patients ont eu un échec thérapeutique, 12,3 % un arrêt pour intolérance digestive, et 81,4 % un succès thérapeutique avec une diminution de 70% des taux de PTHi et de 10 % de la calcémie **[69]**.

Chez les patients N°2, N°3 et N°5, le traitement par Cinacalcet s'est révélé sans succès. Une résistance au traitement avec persistance de l'augmentation du taux de PTHi a été observée.

Deux séries de 16 et de 5 patients atteints respectivement d'HPT secondaire réfractaire aux traitements conventionnels et d'HPT tertiaire, caractérisées par la présence d'hyperplasie nodulaire à l'échographie chez tous les patients, suggèrent l'association intime entre une résistance à long terme au Cinacalcet et l'existence d'hyperplasie nodulaire **[65,100]**. Chez nos patients, la présence de nodules parathyroïdiens pourrait expliquer les résultats cités.

L'étude EVOLVE a permis d'inclure 3883 patients hémodialysés atteints d'HPT secondaire sévère à modérée, avec une valeur moyenne de PTHi à 683 ng/l, et les a suivis pendant une période de 5 ans. L'objectif était de savoir si la prescription du Cinacalcet améliorait la survie des patients hémodialysés, et diminuait la survenue des événements cardiovasculaires par rapport à un placebo. Une réduction non significative de 7 % a été objectivée chez les patients sous Cinacalcet. Aucun impact sur le risque de fracture n'a pu être démontré, en revanche une réduction du risque de calciphylaxie et du recours à la parathyroïdectomie a été notée. Néanmoins, en dépit de l'énorme effort impliqué dans la conduite de l'étude, cette dernière a connu des limites majeures notamment un taux important d'abandon en partie due aux effets secondaire du Cinacalcet. Elle n'a donc pas pu fournir de preuves claires en faveur d'une protection contre les événements cardio-vasculaires par le Cinacalcet, et soulève des questions au sujet des effets secondaires du médicament **[67]**.

b-Traitement chirurgical

Tous nos patients ont subi une parathyroïdectomie. Les indications de celle-ci étaient :

- ✓ une HPT sévère symptomatique.

- ✓ une hypersécrétion non freinable de PTH supérieure à 800 pg/ml associée à une hypercalcémie et/ou une hyperphosphorémie non contrôlables par le traitement médical.

Les approches chirurgicales décrites pour les patients présentant une hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire sont similaires.

Une cervicotomie exploratrice conduite par une incision de Kocher a été pratiquée chez nos 6 patients opérés.

La chirurgie de l'hyperparathyroïdie est fondée sur l'exploration et la recherche des lésions d'abord dans les quatre sites orthoptiques, puis dans les aires de migration, une telle exploration est basée sur la bonne connaissance de l'anatomie, et l'évolution embryologique des glandes parathyroïdes.

Chez nos patients, une exploration chirurgicale bien conduite a intéressé tous les territoires de migration des glandes parathyroïdes. Elle a permis la localisation des glandes normales ou pathologiques, en position orthoptique ou ectopique.

Une chirurgie conservatrice avec résection des glandes malades était la technique opératoire réalisée chez tous nos patients.

Dans une série de 71 patients ,19 patients avaient subi une résection limitée pour adénome simple ou double et 52 patients une parathyroïdectomie subtotale ou totale avec auto-transplantation totale. La calcémie s'est normalisée dans 99 % des cas. L'incidence de l'hypocalcémie postopératoire était significativement moins importante chez les patients avec une chirurgie conservatrice (5% contre 27% des cas). Aucun des patients n'avait une hypocalcémie définitive nécessitant une supplémentation à long terme. Avec un maximum de 5 ans de suivi, il n'y a pas eu de récidives d'HPT chez les patients ayant eu une résection

limitée, alors que trois patients (6%) ayant subi une parathyroïdectomie subtotale avaient eu une hyperparathyroïdie persistante ou récurrente **[79]**.

Une exérèse thyroïdienne associée a concerné les patients N°1, N° 4, N°5 et N°6 suite à la localisation par l'échographie cervicale et l'exploration chirurgicale d'un goitre ou d'un nodule thyroïdien associée.

La période post-opératoire était analysable chez tous les patients.

A court terme :

- ✓ L'hypocalcémie a été observée chez les patients N°2 et N°4, stabilisée par la suite par une supplémentation calcique.
- ✓ Un hématome de la loge thyroïdienne a été diagnostiqué chez le patient N°5, nécessitant une prise en charge en urgence. Dans les réinterventions, le risque est plus élevé.

A long terme, deux types d'évolution ont été observés :

- ✓ Favorable avec une diminution de la symptomatologie clinique, une normalisation de la calcémie, et une diminution des taux de PTHi.
- ✓ Une hyperparathyroïdie persistante avec récurrence des paramètres biologiques a été observée chez les patients N°2, N°5 et N°6. Celle-ci a nécessité chez le patient N°5 une deuxième intervention, au cours de laquelle l'exploration minutieuse a révélé l'existence d'une glande parathyroïde moyenne gauche hypertrophiée et une glande supérieure gauche en position ectopique. Le taux de réintervention varie selon les séries de 2,5 à 14 % après une parathyroïdectomie subtotale **[101]** .

La persistance de l'HPT pourrait être due à l'échec de la chirurgie initiale dans la réduction optimale du parenchyme parathyroïdien, soit par l'absence de résection de tissu parathyroïdien, ou en raison des difficultés engendrées par les variations anatomiques topographiques.

Ce qui souligne l'importance d'une exploration minutieuse et bien dirigée lors de la première intervention, et de trouver un moyen simple permettant d'affirmer le succès de la PTX. Le dosage de la PTH en peropératoire pourrait être utile, mais son impact potentiel sur le taux de réussite de la parthyroïdectomie n'a pas été établi, et a conduit certains groupes à abandonner l'utilisation systématique de ce complément **[81]**.

Les résultats à long terme chez les patients présentant une HPT semblent être les mêmes après une résection limitée d'une ou de deux glandes parathyroïdes, qu'après une parathyroïdectomie des 7/8éme. Par conséquent, certains auteurs recommandent une résection parathyroïdienne limitée lorsque la maladie est limitée à 1 ou 2 glandes **[85]**.

IV-7-Aspects Histologiques

L'examen anatomopathologique est un examen fondamental, et le pathologiste doit répondre successivement à 3 questions :

- les tissus prélevés correspondent-ils à du tissu parathyroïdien ?
- ce tissu est-il normal ou anormal ?
- s'agit-il d'une hyperplasie ou d'un adénome ?
- y'a-t-il ou non des signes histologiques de malignité ?

La biopsie extemporanée n'a pas été réalisée chez nos patients. Elle permet d'obtenir une caractérisation histologique, et de déterminer par la suite les modalités de la poursuite de l'intervention. Lors d'une première intervention chirurgicale, le fragment reséqué chez le patient n°5 ne correspondait pas à du tissu parathyroïdien à l'examen anatomopathologique.

L'examen anatomopathologique des glandes reséquées a été réalisé chez tous les patients opérés, prouvant que le tissu pathologique est d'origine parathyroïdienne, sauf dans un cas.

Une hyperplasie nodulaire a été retrouvée chez les patients N°4, N°5 et N°6. Elle se présentait sous forme de multitude de lobules. Ceux-ci sont constitués tantôt de cellules principales au cytoplasme clair ou éosinophiles, tantôt de cellules oxyphiles. Ces cellules sont organisées en plages ou en formations acineuses.

Un adénome a été retrouvé chez les patientes N°1 et N°3. Il apparait sous forme d'hyperplasie homogène de cellules principales regroupées en acini et en lobules le tout étant circonscrit par une fine capsule.

IV-8-Aspects évolutifs

Selon une étude évaluant l'évolution des signes cliniques après PTX, il a été démontré que celle-ci entraine une amélioration significative à une année seulement des douleurs osseuses et du prurit, alors qu'il n'y a pas eu d'amélioration pour les autres signes de signification incertaine comme l'asthénie, les céphalées et les troubles de l'humeur **[37]**.

Une évolution favorable a été constatée chez le patient N°5 après une réintervention, et chez les patients N°1, N°3 et N°4 après une première intervention chirurgicale.

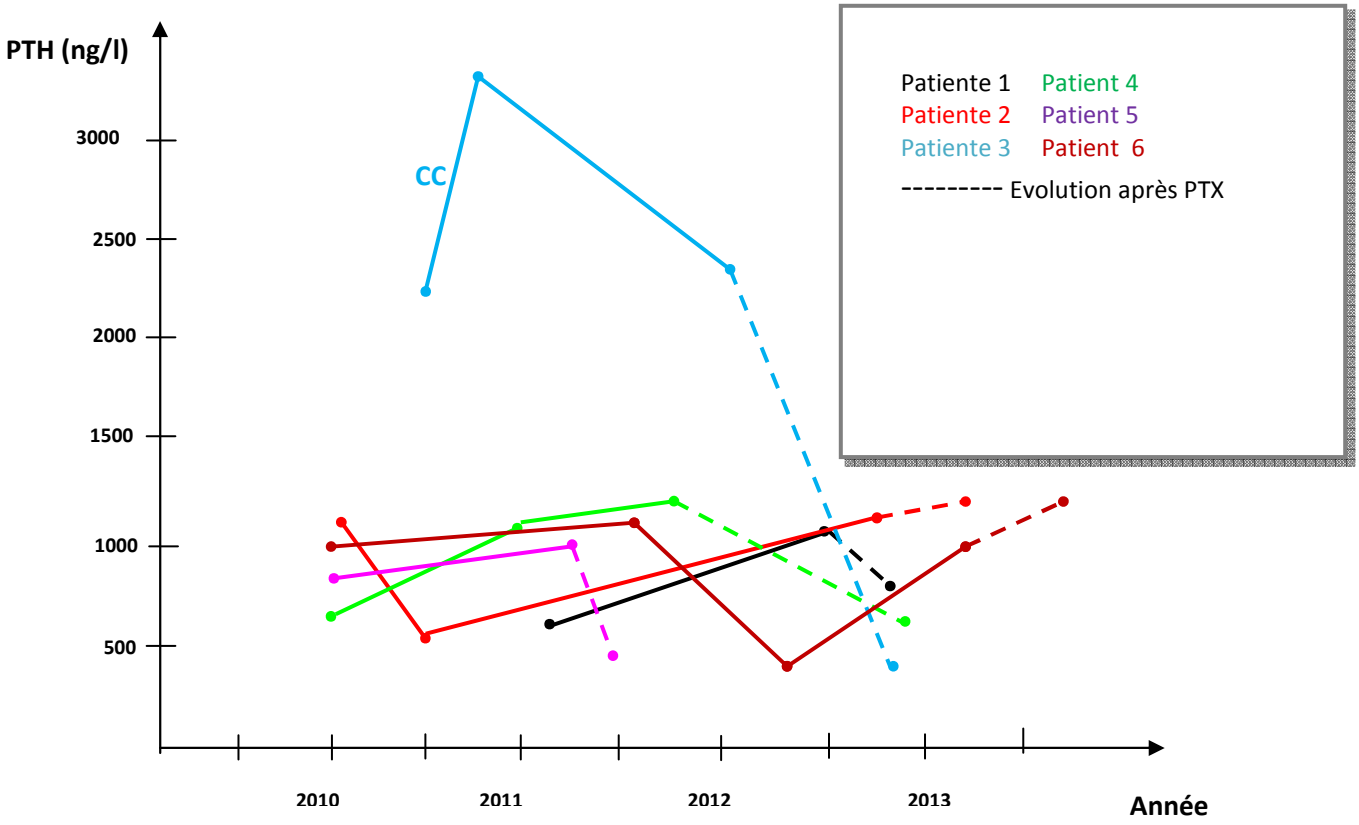
Elle a été marquée sur le plan clinique par la régression des douleurs articulaires et osseuses.

Sur le plan biologique, une diminution nette du taux de PTHi a été objectivée chez ces patients (*figure 11*). Une normalisation de la calcémie à 88mg/l, 97 mg/l et 94 mg/l chez respectivement les patients N°1, N° 3 et N°5 a été notée.

La persistance d'un taux élevé de PTHi dans les 6 mois après la PTX chez les patients N°2 et N°6 signe une HPT persistante.

L’évolution radiologique chez les patients N°3 et N°6 n’a pu être évaluée.

La résection limitée à une ou deux glandes parathyroïdes reste sujet à controverse. Si certaines études ont montré un taux de réussite équivalent par rapport à la parathyroïdectomie sub-totale, des auteurs comme Triponez et ses collègues rapportent un risque 5 fois plus élevé d’HPT persistante après résection limitée. La différence entre ces deux constats pourrait s’expliquer par le manque d’indications précises concernant cette technique opératoire.



<u>Figure 13</u> : Courbes montrant l’évolution de la PTH chez les patients étudiés.

V-LES LIMITES DE L'ETUDE :

Les limites et difficultés rencontrées au cours de ce travail étaient les suivantes :

- Le coût élevé du Cinacalcet a été un frein considérable pour la généralisation de sa prescription chez tous nos patients, et à l'augmentation des doses après échec de la dose initiale. En effet chez les patients mis sous Cinacalcet, la posologie ne dépassait pas 30mg/j, ne permettant pas ainsi de juger l'efficacité réelle du traitement médical.
- Limites liées au contexte local :
  - ✓ Surveillance irrégulière du taux de PTHi au rythme d'un seul dosage par an, voire après une période plus importante, car le dosage de PTHi coûte cher, et pris en charge par les patients.
  - ✓ Dans le cadre du traitement conventionnel : inexistence des hyposphorémiants non calciques (Sevelamer) et des calcimimétiques sur le marché interne, et leur coût est prohibitif.
  - ✓ Expérience locale débutante par rapport à la parthyroïdectomie.
  - ✓ Absence de réalisation de la scintigraphie cervicale pour la localisation des parathyroïdes, créant des difficultés dans la prise en charge chirurgicale.
  - ✓ Absence de réalisation d'examen anatomo-pathologique extemporané.

VI-PERSPECTIVES :

Comme pour l'HPT primaire, la chirurgie radioguidée peut être un complément utile aux patients atteints d'HPT secondaire et tertiaire. La technique consiste à injecter une dose de 99mtc-Sestamibi deux heures avant la chirurgie, ce qui permettra l'exploration radiologique des glandes par une sonde gamma en peropératoire. La capacité de la sonde à localiser les glandes ectopiques permettra de diminuer le risque d'HPT persistante ou récidivante.
Ainsi le dosage de la PTH en peropératoire et la chirurgie radioguidée pourraient diminuer le temps opératoire et arrêter l'usage d'une cryoconservation des parathyroïdes.
Les futurs progrès dans la prise en charge chirurgicale de ces patients vont probablement exiger la création de lignes directrices consensuelles et des études collaboratives multi-institutionnelles **[72]**.

CONCLUSION

La parathyroïdectomie est un traitement efficace pour freiner l'hypersécrétion de la PTH avec des résultats cliniques, biologiques et radiologiques satisfaisants.

Quel que soit la technique chirurgicale utilisée, l'exploration chirurgicale doit être minutieuse, basée sur la connaissance parfaite de l'anatomie et de l'évolution embryologique des glandes parathyroïdes, et cela afin de prévenir une éventuelle persistance ou récidive.

La localisation préopératoire permet de diminuer le temps d'exploration chirurgicale, mais ne doit pas diriger le geste chirurgical car les atypies sont fréquentes.

Malgré ces résultats satisfaisants, la prise en charge précoce des anomalies phosphocalciques de l'insuffisant rénal chronique est primordiale. Ainsi, l'usage des nouveaux médicaments notamment les calcimimetiques et le développement de la transplantation rénale permettraient de diminuer la prévalence de la parathyroïdectomie.

Nous avons rapporté six observations de patients ayant bénéficié d'une parathyroïdectomie pour HPT secondaire ou tertiaire, colligées dans le service d'hémodialyse du CHU Aristide Le Dantec de Dakar et du centre d'hémodialyse ABC.

La première concernait une patiente de 42 ans, en hémodialyse périodique depuis 3 ans, chez qui une HPT tertiaire a été diagnostiquée au contrôle biologique avec un taux de PTHi à 1236,9 ng/l, une hypercalcémie à 107 mg/l et une phosphorémie à 44 mg/l. Une échographie cervicale a été réalisée, notant l'absence de nodules ou d'hyperplasies parathyroïdiennes. La patiente a bénéficié d'une exploration chirurgicale qui a objectivé, en revanche, la présence d'un nodule au niveau de la glande parathyroïde inferieure droite. Une

exérèse de la glande malade a été effectuée par la suite. L'examen anatomopathologique a conclu à un adénome parathyroïdien. L'évolution était favorable avec la diminution du taux de PTHi et la normalisation de la calcémie.

La deuxième décrivait une patiente de 29 ans en hémodialyse périodique depuis 6 ans, chez qui une HPT secondaire sévère a été diagnostiquée au contrôle biologique avec un taux de PTHi à 1275,5 ng/l, une calcémie à 100 mg/l, une phosphorémie à 41mg/l et des PAL à 226 UI /l. Une échographie cervicale a été réalisée, notant l'absence de nodules ou d'hyperplasies parathyroïdiennes. La prescription de Cinacalcet s'est révélée sans succès motivant une parathyroidectomie. L'exploration chirurgicale a mis en évidence une hypertrophie de la glande parathyroïde inferieure droite et supérieure gauche. Une exérèse de ces deux glandes a été effectuée par la suite. L'évolution a été marquée par l'absence d'amélioration du taux de PTHi.

La troisième concernait une patiente de 55 ans, en hémodialyse périodique depuis 6 ans, chez qui une HPT tertiaire a été diagnostiquée au contrôle biologique avec un taux de PTHi à 2395 ng/l, une calcémie à 114 mg/l, une phosphorémie à 47mg/l et un taux de PAL à 3652 UI/l. Une échographie cervicale a été réalisée, montrant la présence de deux nodules parathyroïdiens. Le traitement par Cinacalcet s'est révélé sans succès, motivant la parathyroïdectomie. L'exérèse des deux glandes malades a été effectuée. L'examen anatomopathologique a conclu à un aspect histologique compatible avec un adénome parathyroïdien. L'évolution était favorable avec la diminution du taux de PTHi et la normalisation de la calcémie.

La quatrième décrivait un patient de 53 ans en hémodialyse périodique depuis 5 ans, chez qui une HPT secondaire sévère a été diagnostiquée au contrôle biologique avec un taux de PTHi à 1237 ng/l, une calcémie à 99 mg/l et une phosphorémie à 44 mg/l. Une échographie cervicale a été réalisée, notant

l'absence de nodules ou d'hyperplasies parathyroïdiennes. L'exploration chirurgicale a mis en évidence une hypertrophie de la glande parathyroïde inferieure gauche et supérieure droite. Une exérèse de ces deux glandes a été effectuée par la suite. L'examen anatomopathologique révéla une hyperplasie nodulaire. L'évolution était favorable avec la diminution du taux de PTHi.

La cinquième concernait un patient de 65 ans, en hémodialyse périodique depuis 6 ans, chez qui une HPT tertiaire a été diagnostiquée avec un taux de PTHi à 928 ng/l, une hypercalcémie à 109 mg/l, et une phosphorémie à 39 mg/l. Une échographie cervicale a été réalisée, objectivant la présence d'un nodule parathyroïdien droit. Le traitement par Cinacalcet s'est révélé sans succès, motivant le recours à la parathyroïdectomie. Le fragment reséqué ne correspondait pas à du tissu parathyroïdien à l'examen anatomopathologique. Le patient a subi une réintervention devant la persistance de l'HPT. L'exploration chirurgicale a mis en évidence une hypertrophie de la glande parathyroïde moyenne gauche et une glande en position ectopique, qui ont été reséquées par la suite. Cette fois ci, l'examen anatomopathologique révéla une hyperplasie nodulaire. L'évolution était favorable avec la diminution du taux de PTHi et la normalisation de la calcémie.

Enfin, la sixième concernait un patient de 71 ans, en hémodialyse périodique depuis 4 ans, chez qui une HPT secondaire a été diagnostiquée au contrôle biologique avec un taux de PTHi à 902,2 ng/l, une calcémie à 85 mg/l et une phosphorémie à 34 mg/l. Une échographie cervicale a été réalisée, montrant la présence d'une hypertrophie de la glande supérieure gauche. L'exérèse de la glande malade a été effectuée. L'examen anatomopathologique a conclu à un aspect d'hyperplasie nodulaire. L'évolution a été marquée par l'absence d'amélioration du taux de PTHi.

Malgré les progrès récents et continus des thérapeutiques de suppléance rénale et la prise en charge médicale de l'hyperparathyroïdie chez l'hémodialysé

chronique, une proportion non négligeable requiert une parathyroïdectomie. Ses indications ne sont pas bien définies raison pour laquelle sa prévalence varie d'un centre à l'autre. Enfin, une collaboration multidisciplinaire entre néphrologues, rhumatologues, réanimateurs et chirurgiens est nécessaire pour une bonne prise en charge de cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Fajitova VT, Sayegh MH, Hickey N and al**.

   Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency .Calcified tissue International, 1995; 57:329-335.

2. **Kumata C, Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Nakazawa A, Kondo F and al**.

   Involvement of alpha-Klotho and fibroblast growth factor receptor in the development of secondary hyperparathyrodie. Am j Nephrol, 2010; 31: 230-8.

3. **Rodriguez M, Nemeth E, Martin D**.

   The calcium-sensing-receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am j Physiol Renal Physiol, 2005; 288:253-264.

4. **Tominaga Johansson H and Takagi H**.

   Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology and medical and surgical management. Surg today, 1997; 27:787-92.

5. **Simon G Fisher and Gordon C Wishart**.

   Hyperparathyroidism and hypercalcaemia. Surgery 2007; 25:11.

6. **Goodman WG**.

   The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. Semin Dial 2004; 17:209–216.

7. **Carney A**.

   The glandular parathyroid of Ivar Sandström. Contributions from two continents. Am J Surg Pathol, 1996 Sep; 20(9):1123-44.

8. **Ilias-Dimitrios Kafetzis, Antonis Diamantopoulos, Ioannis Christakis and Basileios Leoutsakos**.

The history of the parathyroid glands. Hormones, 2011; 10(1):80-84.

9. **Schlosser K, Zielke A, Rothmund M**.

Medical and surgical treatment for secondary and tertiary hyperparathyroidism. Scandinavian Journal of Surgery, 2004, 93: 288–297.

10. **St. Goar**.

Case Records of Massachusset General Hospital. N Engl J Med, 1963; 268: 943–53.

11. **Jennifer L Rabaglia, Francis D Moore Jr**.

Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Endocrine surgery, 2009 edition.

12. **Guillaume Jean, Jean Claude Souberbielle, Christie Loriaux et al**.

Les formes cliniques et secondaires de l'HPT secondaire en dialyse. Néphrologie et thérapeutique , 2012; 8 :35-40.

13. **Barbara Zarebczan and Herbert Chen**.

Influence of surgical volume on operative failures for hyperparathyroidism. Adv Surg, 2011; 45: 237–248.

14. **Cheng SP, Yang TL, Lee JJ, Chen HH, Wu CJ et al**.

Gender differences among patients with secondary hyperparathyroidism among parathyroidectomy . J Surg Res 2009 [doi:10.1016/j.jss.2009.07.034].

15. **Mohebati A, Shasha AR**.

Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. Clinanat 2012 Jan; 25(1):19-31.

16. **Rodriguez M, Canalejo A, Garfia B, Aguilera E, Almaden Y**. Pathogenesis of refractory secondary hyperparathyroidism. Kidney Int, 2002; 61:155-60.

17. **Nanka O, JSedy, Vítkova I, Libansky P, Adamek S.**

Surgical anatomy of parathyroid glands with emphasis on Parathyroidectomy. Prague Med Rep, 2006; 107 (2):261-72.

18. **Jean-François Henry and Maurizio Iacobone**.

Glandes parathyroïdes ectopiques 2012. Edition Springer.

19. **Lapras V, Billotey C, Peix Jl**.

Imagerie normale et pathologique des glandes parathyroïdes. Radiologie Et Imagerie Médicale : Cardiovasculaire - Thoracique – Cervicale 2009 :32-710-A-10.

20. **Frank H Netter, John T Hansen** :

Atlas d'anatomie humaine, 3éme édition, section tête et cou : Glandes parathyroïdes planches 68, 69,70. Edition 2007.

21. **Guevara N, Castillo L, Santini J**.

Chirurgie des glandes parathyroïdes. EMC-Techniques chirurgicales - Tête et cou 2006:1-18 [Article 46-465].

22. **Jie Tang** .

Vitamin D and Its Role in Chronic Kidney Disease. Nephrology rounds, 2009; 7(3):12-17.

23. **Mirams M, R Obinson BG, Mason Rs and al**.

Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate? Bone, 2004; 35(5):1192-1199.

24. **Isakova T, Wahl P, V Argas GS and al**.

Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int, 2011; 79: 1370-1378.

25. **Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T and al**.

Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med, 2003; 348:1656-1663.

26. **Luciana Gravellone and al**.

Vitamine D receptor activators and clinical outcomes in chronic kidney diseases. Inter J of nephro, 2011; article ID 419524.

27. **Daniela Riccardi, Edward M Brown**

Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol, 2010; 298(3): F485–F499.

28. **John Cunningham, Francesco Locatelli and Mariano Rodriguez**. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression and Therapeutic Options. CJASN**,** 2011**;** 6:4 913-921.

29. **Cozzolino M, Pasho S, Fallabrino G, Olivi L, Gallieni M and Brancaccio D**.

Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Int J Artif Organs. 2009; 32(2):75-80.

30. **Tomasz Grzela, Witold Chudzinski, Zofia Lasiecka and al**.

The calcium-sensing receptor and vitamin D receptor expression in tertiary hyperparathyroidism**.** International Journal of molecular medicine, 2006; 17: 779-783.

31. **Loan Nguyen-Yamamoto, Isabel Bolivar, Stephen A. Strugnell and David Goltzman**.

Comparison of active Vitamin D compounds and a Calcimimetic in mineral homeostasis. J Am Soc Nephrol. 2010 October; 21(10): 1713–1723

32. **Copley JB, Wuthrich RP**.

Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. Clin transplant 2010; 1-16

33. **Taniguchi M, TokumotoM, Matsuo D and al**.

Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients; vitamin D receptor, calcium sensing receptor and aptosis. Kidney int 2006; 70:363-70.

34. **Nasri H, Kheiri S**

Effects of diabetes mellitus, age, and duration of dialysis on parathormone in chronic hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008 Jul; 19(4):608-13.

35. **Triponez F, Clark O, Vanrenthergem Y and al**.

Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. Ann Surg, 2008; 248:18–30.

36. **Mac Way F, Lessard M, Lafage Proust MH**.

Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Joint Bone Spine, 2012; 79(6):544-9.

37. **Pasieka J and Parsons L**.

A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. Surgery, 2000; 128:531–539.

38. **Solak Y, Biyik Z, Ozbek O, Demircioglu S, Turk S**.

Spontaneous bilateral humeral shaft fracture due to severe renal osteodystrophia. Am J Med Sci, 2011; 342(1):55.

39. **Jesse M Jakubowski, Ines Velez, and Shawn A Mcclure**.

Brown Tumor as a Result of Hyperparathyroidism in an End-Stage Renal Disease Patient. Case Reports in Radiology Volume 2011, Article ID 415476.

40. **Giuseppe Grecomoro, Lawrence Camarda and Umberto Martorana**. Simultaneous chronic rupture of quadriceps tendon and contra-lateral patellar tendon in a patient affected by tertiary hyperparatiroidism. J Orthopaed traumatol, 2008; 9:159–162

41. **Fong-Fu Chou, Jin-Bor Chen, Kun-Chou Hsiehand Chia-Wei Liou**. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. Surgery, 2008; 143 (4):526-32

42. **Wafae Fadili, Saloua Aitlhadji, Sanaa Ennasiri and al**.

Malignant hyperparathyroidism with diffuse caclifications involving the lungs in a hemidialysis patient. Nephrology and therapeutics, 2012; 8: 534-536

43. **Yoshihiro Tominaga.**

Surgey and medical management of tertiary hyperparathyroidism. World J Surg, 2010; 2(3):105-109.

44. Thanasoulis L, Bingener J, Sirinek K and al.

A successful application of the intraoperative parathyroid hormone assay in tertiary hyperparathyroidism. Am Surg, 2007 ; 73:281–283.

45. MH Lafage-Proust.

Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique. Réalités en rhumatologie, 2012 ; volume 48.

46. Jesse M Jakubowski, Ines Velez and Shawn A McClure.

Brown Tumor as a result of hyperparathyroidism an end-Stage renal disease patient. Case Reports in Radiology, 2011, Article ID 415476.

47. Pons Escoda Aand Mast Vilaseca R.

Metastatic pulmonary calcifications in tertiary hyperparathyroidism. Radiologia, 2012; pii: S0033-8338(12)00149.

48. Michel Franco, Jean Christophe Bendini, Aude Blaimont and al.

Distal phalangeal brachydactyly and osteosclerosis in a case of secondary hyperparathyroidism. Revue du Rhumatisme , March 2003; 70 (2):143-5 .

49. Guillem P, Vlaemink Guillem V, Dracon M and al.

Are preoperative examinations useful in management of patients with renal hyperparathyroidism? Annales de chirurgie, 2006; 131(1):27-33.

50. Eric C H Lai, Alex SC Ching and Heng Tat Leong.

Secondary and tertiary hyperparathyroidism: role of preoperative localization. Anz j Surg, 2007; 77: 880–882.

51. Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M and Siperstein AE.

Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. Surgery, 2008; 144: 74-79.

52. Perie S, Fessi H, Tassart M and al.

Usefulness of combination of high-resolution ultrasonography and dual-phase dual-isotopeiodine. 123/technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for the preoperative localization of hyperplastic parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 2005; 45: 344–52.

53. Berehou F, Ghfir I and Ben Rais N.

Ectopie de la parathyroïde objectivée par la scintigraphie au MIBI-Tc 99m : à propos de deux cas. Médecine Nucléaire, 2009; 33(7):450-455.

54. Lee F Starker, Annabelle L. Fonseca, Tobias Carling and Robert Udelsman.

Minimally invasiveParathyroidectomy. International Journal of Endocrinology Volume 2011, Article ID 206502, 8 pages doi:10.1155/2011/206502.

55. Pathmanathan S and Noel P Somasundaram.

Primary hyperparathyroidism: a diagnostic approach. Sri Lanka Journal of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, 2012; 2: 101-105.

56. Bardin T and Solal M C.

Ostéodystrophie rénale. Traité d'Appareil locomoteur : 14-027-L-10 1996.

57. **Cozzolino M, Galassi A, Pasho S, Fallabrino G, Gallieni M, Brancaccio D**.

Preventive measures and new pharmacological approaches of calcium and phosphate disorders. Contrib Nephrol, 2008; 161:234–9.

58. **Brown AJ, Slatopolsky E**.

Drug insight: vitamin D analogs in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007; 3:134–44.

59. **Block GA, Martin KJ, De Francisco Al, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, and al**.

Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med, 2004; 350:1516–25.

60. **Strippoli Gf, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig Jc**.

Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. Am J Kidney Dis, 2006; 47:715–26.

61. **Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA and al**.

Achieving NFK-K/DOKI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. Kidney Int, 2005; 67:760–71.

62. **Drueke TB and Ritz E**.

Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin d derivatives. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:234–41.

63. **Yano S, Suzuki K, Sumi M, Tokumoto A, Shigeno K, Himeno Y and al**.

Bone metabolism after cinacalcet administration in patients with secondary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab, 2010; 28(1):49–54.

64. **Valle C, Rodriguez M, Santamaria R, Almaden Y, Rodriguez ME, Canadillas S and al**.

Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. J Am Soc Nephrol 2008; 19:2430–6.

65. **Manabu Okada, Yoshihiro Tominaga, Kumiko Izumi, Hironobu Nobata and al**.

Tertiary hyperparathyroidism resistant to Cinacalcet treatment. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2011; 15(1) :33-37.

66. **Urena Torres P**.

Clinical experience with cinacalcet HCL. Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(5):V27–33.

67. **The EVOLVE Trial Investigators**.

Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. Engl J Med, 2012; 367:2482-2494.

68. **Raggi P, ChertowGm, Torres Pu, Csiky B et al**.

Etude ADVANCE: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 2011; 26(4):1327-1339.

69. **Guillaume Jean, Thierry Vanel, Jean-Claude Terrat and al**. Treatment of secondary hyperparathyroidism resistant to conventional therapy and tertiary hyperparathyroidism with Cinacalcet: An efficiency strategy. Néphrologie et Thérapeutique ,2010 ; 6:105–110.

70. Jorna F, Jager P, Lemstra C and al.

Utility of an intraoperative gamma probe in the surgical management of secondary or tertiary hyperparathyroidism. Am J Surg, 2008; 196:13–8.

71. Fabio Montenegro, Gustavo Ferreira and Luiz Ianhe Z.

Surgical Treatment of Tertiary Hyperparathyroidism. World J Surg, 2008; 32:1892–1893.

72. Susan C Pitt, Rebecca S Sippel and Herbert Chen.

Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. Surg Clin North Am., 2009 October; 89(5): 1227–1239.

73. Vallee M, Lalumiere C Deziel G , Querin S and Madore F.

Parathyroïdectomie en insuffisance rénale terminale : prise en charge péri-opératoire de l'équilibre phosphocalcique. Ann Biol Clin, 2007; 65 (1): 71-6.

74. Guido Gasparri, Michele Camandona, Ugo Bertoldo, Antonella Sargiotto and al.

The usefulness of preoperative dual-phase 99mTc MIBI Scintigraphy and IO-PTH assay in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. Ann Surg, 2009; 250: 868–871.

75. Greene AB, Butler RS, Mcintyre S, Barbosa Gf, Mitchell J and Berber E.

National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. J Am Coll Surg, Sep 2009; 209(3):332-43.

76. Fabio Luiz De Menezes Montenegro, Melani Ribeiro Custodio and al.

Successful implant of long-term cryopreserved parathyroid glands after total parathyroidectomy. Wiley Inter Science, November 2006; 10.1002.

77. **Sudhaker Rao D and Dolores Shoback**.

Tertiary Hyperparathyroidism pathogenesis, clinical features, and medical management. Handbook of Parathyroid Diseases. Edition Springer 2012; chapter 11.

78. **Santos R O, Ohe M N, Carvalho A B, Neves M C, Kunii I and al**. Total parathyroidectomy with presternal intramuscular autotransplantation in renal patients: A Prospective Study of 66 Patients. Hindawi Publishing Corporation .Journal of Osteoporosis, Volume 2012, Article ID 631243.

79. **Peter F Nichol, James R. Starling, Eberhard Mack, Jason J, Klovning BS, Bryan N Becker and Herbert Chen**.

Long-Term Follow-Up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. Ann Surg, May 2002; 235(5): 673–680.

80. **Uno M, Tominaga Y, Matsuoka S and al**.

Incidence of parathyroid gland located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism. World J of surg 2008; 32:2516-19.

81. **Robert A Sofferman, Jeanette Standageand, Mary E Tang**.

Minimal-access parathyroid surgery using intraoperative parathyroid hormone assay. The laryngoscope, 2009; 108(10):1497–1503.

82. **Tominaga Y and Matsuoaka S**.

Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. Ther Afer dial, 2005; 9: 44-45.

83. **Martin W, Krause and Christoph E Hedinger**.

Pathologic study of parathyroid glands in tertiary hyperparathyroidism. Human pathology, 1985; 16(8):759-862.

84. Thanasoulis L, Bingener J, Sirinek K et al.

A successful application of the intraoperative parathyroid hormone assay in tertiary hyperparathyroidism. Am Surg, 2007; 73:281–283.

85. Susan C. Pitt, Rajarajan Panneerselvan, Herbert Chen et al.

Tertiary hyperparathyroidism: Is less than a subtotal resection ever appropriate? .A study of long-term outcomes. Surgery, 2009; 146:1130-7.

86. Chen H, Mack E and Starling J.

A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable? Ann Surg, 2007; 242:375–380.

87. Kestendaum B, Selliger S, Gillen D, Wasse H, Young B, Sherrard D and Weiss N, Stehman-Breen C.

Parathyroidectomy rates among United states dialysis. Kidney Int, 2004, 65, 1,282-88.

88. Kebebew E, Duh Q and Clark O.

Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. Arch Surg, 2004; 139:974–7.

89. Tomaniga Y.

Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. Am J Med Sci, 1999; 317: 390-397.

90. Ayman Agha, Martin Loss, Hans Jürgen Schlitt and Marcus N Scherer.

Recurrence of secondary hyperparathyroidism in patients after total parathyroidectomy with autotransplantation: technical and therapeutic aspects. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2012; 269 (5): 1519-1525.

91. Kim HC, Cheigh JS, David DS, Stunbenbord W, Sullivan J et al. Long term results of subtotal parathyroidectomy of in patients with end stage renal disease. Am Surg, 1994; 60(9):641-9.

92. Malberti F, Marcelli D, Conte F et al.

Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiology study. J Am Nephrol, 2001; 12:1242-8.

93. THESE : **Dr Brahim El Hasbaoui**

Parathyroïdectomie des 7/8éme au cours des hyperparathyroïdies tertiaires à propos de 55 cas .2008 Rabat n° :236.

94. Sophie A Jamal and Paul D Miller.

Secondary and tertiary hyperparathyroidism. Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health, 2013; 16(1):64e68.

95. Lawrence Kim, George T Griffing and al.

Hyperparathyroidism. Surgical Endocrinology 2012.

96. Justine Bacchetta A, Anne Jolivot B, Jean-Claude Souberbielle and al.

Parathormone et maladie rénale chronique. Néphrologie et Thérapeutique, 2007 ; 3(4) : 133-138.

97. Rapport du contrôle de marche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de PTH.

Afssaps Mars 2009.

98. Mira Milas and Collin J Weber.

Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. Surgery, 2004; 136:1252-60.

99. Tominaga Y, Uchida k, Haba T, Katayama A et al.

More than 1000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis, 2001; 38(1):168-71.

100. Takayuki Hirai, Ayumu Nakashima, Norihisa Takasugi and Noriaki Yorioka.

Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2010:14(6):577–582.

101. Henry JFR, Denizot A, Audriffet J, France G.

Results of reoperations for persistent of recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. World J surg 1990; 14:303-6.