

MISE AU POINT D'UNE HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE : APPORT DE LA SCINTIGRAPHIE

E. BRASSEUR (1), J-C. PHILIPS (2), T. BELHOCINE (2), P. RIGO (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas d'hyperparathyroïdie rapidement diagnostiqué par la simple histoire clinique et un bilan sanguin de routine. La scintigraphie a permis d'obtenir des images typiques d'un foyer d'hyperparathyroïdie primaire et nous en profitons pour faire le point sur les développements récents de cette technique. Certains éléments physiopathologiques et la prise en charge de cette endocrinopathie seront également rappelés.

INTRODUCTION

L'approche de l'hyperparathyroïdie a considérablement changé depuis l'utilisation de plus en plus répandue des tests sanguins comprenant le dosage de la calcémie et de la phosphatémie. Auparavant, il s'agissait d'une maladie rare mais grave en raison du diagnostic tardif. Celui-ci était alors établi au stade des deux complications importantes, à savoir l'ostéite fibrokystique et les lithiases rénales récurrentes. Actuellement, 80 % des formes sont asymptomatiques et de découverte fortuite, 19 % sont découvertes dans le bilan d'une lithiase rénale et seulement 1 % des cas aboutissent au tableau osseux (1).

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente de 75 ans qui se présente à la consultation d'endocrinologie car depuis un an, ses biologies de routine révèlent une hypercalcémie tendant à l'aggravation malgré la mise en route d'un régime pauvre en calcium.

A l'anamnèse, la patiente signale une asthénie de plus en plus importante, des douleurs aux quatre membres, de la polydipsie-polyurie, ainsi que de la constipation. Elle souffre par ailleurs de dépression. Son examen clinique est sans particularité.

En ce qui concerne les antécédents, nous retiendrons quatre éléments : l'exérèse d'un nodule thyroïdien à 65 ans, une hypertension artérielle traitée par furosémide, une insuffisance cardiaque modérée avec dyspnée et angor d'effort et enfin une bronchopneumopathie chronique post-tabagique.

DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM : CONTRIBUTION OF SCINTIGRAPHY

SUMMARY : We report a case of hyperparathyroidism whose diagnosis was suspected by a clinical history and confirmed by routine laboratory tests. Scintigraphy has permitted to localise a focalised lesion corresponding to an adenoma endocrinopathy. The new developments of this imaging technique will be discussed further. Some aspects of physiopathology will be briefly considered and a therapeutic algorithm will be proposed.

KEYWORDS : *Hyperparathyroidism - Scintigraphy*

TABLEAU I. RÉSUMÉ DU BILAN PHOSPHOCALCIQUE.

| | Valeurs | Références |
|--------------------------|-------------|-------------|
| Ca total | 3,29 mmol/l | 2,15 - 2,55 |
| Ca ionisé | 1,51 mmol/l | 1,10 - 1,35 |
| Phosphate | 17 mg/l | 20 - 42 |
| PTH | 240 pg/ml | 10 - 65 |
| AMPc urinaire | 3,0 µM/l | 0,2 - 2,3 |
| AMPc/créatinine urinaire | 7,7 µM/g | 0,2 - 4,2 |

Une analyse sanguine comprenant un bilan endocrinien complet est le premier examen demandé (tableau I).

Devant ces résultats (hypercalcémie, hypophosphatémie et taux de PTH élevé), le diagnostic d'hyperparathyroïdie devient évident et, afin d'en localiser l'origine, un scanner cervical ainsi qu'une scintigraphie à l'I¹²³ et au Tc^{99m} MIBI ont été réalisés.

Le scanner a montré une thyroïde asymétrique avec un lobe droit prédominant et présentant trois formations hypodenses correspondant à des zones de dégénérescence colloïde ainsi qu'une formation de 10 × 5 mm en position rétrothyroïdienne supérieure gauche.

La scintigraphie à l'I¹²³ et au Tc^{99m} MIBI a révélé des lésions des parathyroïdes : polaire supérieure gauche dominante, polaires inférieures bilatérales et polaire supérieure droite (fig. 1).

La scintigraphie à l'I¹²³ couplée au Tc^{99m} MIBI met en évidence un foyer d'hyperparathyroïdie.

Ayant mis en évidence la lésion, une cervicotomie avec analyse histologique extemporanée a été réalisée et a permis l'exérèse d'un volumineux adénome parathyroïdien gauche de 12 × 8 × 5 mm composé, d'une prolifération des cellules principales sans tissu anormal. Après ce geste thérapeutique, la calcémie et la phosphatémie se sont normalisées dans les 48 heures.

(1) Etudiant 4^{ème} doctorat

(2) Candidat spécialiste, (3) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Médecine nucléaire.

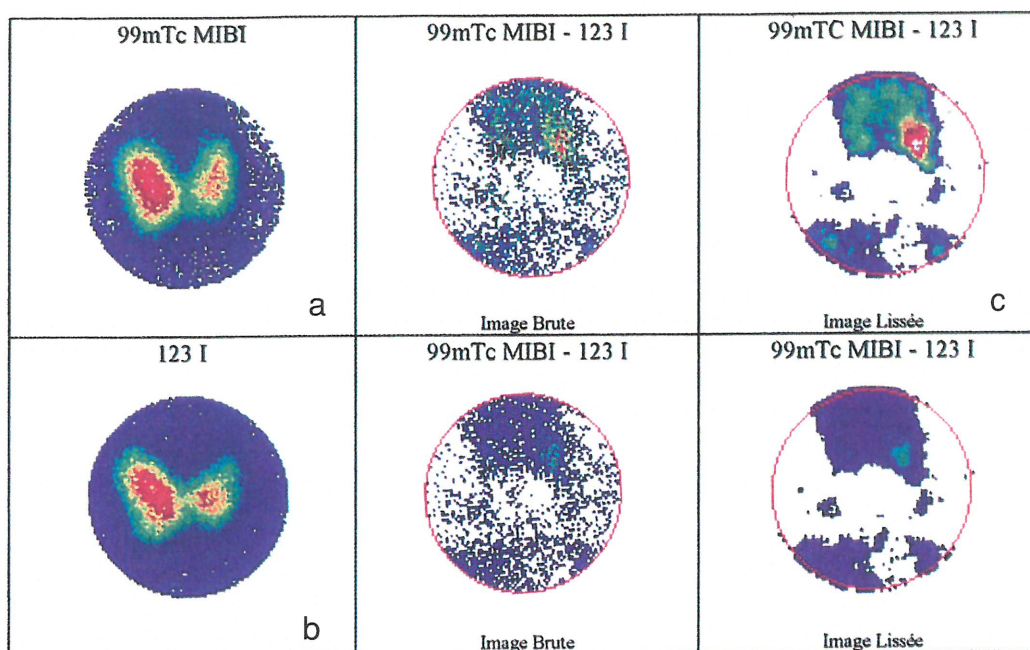


Fig. 1. a) Image au MIBI-Tc^{99m} (thyroïde + parathyroïde)
 b) Image à l'I¹²³ (thyroïde)
 c) Image de soustraction MIBI-Tc^{99m} - I¹²³ : mise en évidence d'un adénome polaire supérieur gauche

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMITIVE : BREF RAPPEL

L'hyperparathyroïdie primitive est une sécrétion généralement élevée de parathormone (PTH) toujours inappropriée par rapport à la calcémie.

A. EPIDÉMIOLOGIE

L'incidence générale de l'hyperparathyroïdie primitive est de 42/100.000 habitants/an; elle est nettement plus fréquente au-delà de 60 ans où elle passe chez les hommes à 95/100.000 hommes/an et chez les femmes à 190/100.000 femmes/an. Elle reste exceptionnelle chez les enfants. Le sex ratio est de deux femmes pour un homme tous âges confondus (2). Il s'agit en fait de la troisième endocrinopathie après le diabète et l'hypothyroïdie (3).

Il est important de signaler que l'incidence et la prévalence précises sont difficiles à établir en raison du nombre important de formes asymptomatiques et de formes normocalcémiques.

B. ÉTIOLOGIE

L'étiologie de l'hyperparathyroïdie est encore controversée et mises à part les formes dont l'origine héréditaire est établie (NEM I, NEM II et hypercalcémie familiale bénigne), il s'agit sans doute d'un phénomène multifactoriel comme le montrent les différents facteurs favori-

sants incriminés : irradiation de la région cervicale, ménopause et déficit oestrogénique, déficit en Vit D, stimulation chronique des parathyroïdes, association à d'autres maladies telles que thyroïdite de Hashimoto, thyrotoxicose, sarcoïdose, maladie de Paget et pancréatite (4, 5).

L'hyperparathyroïdie primitive se présente sous différentes formes anatomopathologiques : 80 % des cas : adénome unique à cellules principales,

5 % des cas : adénomes multiples à cellules principales,

14 % des cas : hyperplasie parathyroïdienne générale,

1 % des cas : carcinome parathyroïdien,

0,011 % des cas : fait partie des NEM de type I et IIa (6).

L'hyperparathyroïdie primitive peut donc résulter de deux mécanismes différents :

- soit un dysfonctionnement d'une partie du tissu parathyroïdien avec autonomisation du tissu qui garde ses propriétés de sécrétion hormonale mais échappe à toute régulation comme dans l'adénome;

- soit la masse totale du tissu parathyroïdien est augmentée et induit une hypersécrétion proportionnelle au tissu comme dans l'hyperplasie.

C. SYMPTOMATOLOGIE

Actuellement, 80 % des hyperparathyroïdies primitives sont asymptomatiques (7). La grande majorité des symptômes s'explique par deux éléments que sont l'hyperparathormonémie et l'hypercalcémie.

L'hyperparathormonémie est la seule cause du syndrome osseux que l'on ne retrouve actuellement que dans 1 % des cas : elle induit une résorption osseuse accrue avec diminution des trabécules, augmentation des ostéoclastes multinucléés et remplacement des cellules osseuses par du tissu fibreux aboutissant, dans les formes sévères, à l'ostéite fibrokystique qui se traduit par des douleurs osseuses, des fractures spontanées, des ruptures tendineuses ... Elle donne des images visibles en radiologie : hypertransparence osseuse, formation pseudotumorale, hyperclarté ... (8).

L'hypercalcémie, quant à elle, induit toute une série de signes et de symptômes car la calcémie influence de nombreux systèmes.

- *Rénal* : la formation de lithiases rénales et la néphrocalcinose sont liées à l'hypercalcémie et l'hypercalciurie donnant les symptômes classiques de la colique néphritique (9).

- *Digestif* : l'hypercalcémie favorise l'ulcère gastroduodénal en stimulant la sécrétion de gastrine par le pancréas et la sécrétion d'HCl par la muqueuse gastrique. Elle provoque aussi de l'anorexie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la constipation et des pancréatites chroniques ou aiguës.

- *Neuromusculaire* : l'hypercalcémie, via son rôle dans la jonction neuromusculaire et la contraction musculaire, induit des crampes, de la faiblesse musculaire et de l'asthénie importante.

- *Cardio-vasculaire* : par son action au niveau de la fonction myocardique, l'hypercalcémie induit une bradycardie et un raccourcissement de l'espace QT visible à l'ECG ainsi que des troubles du rythme. L'hypertension artérielle est très fréquemment retrouvée et pourrait s'expliquer par l'augmentation des résistances vasculaires périphériques.

- *Système nerveux central* : on observe des troubles neuropsychiatriques variés allant de l'anxiété à la dépression, voire à la psychose.

Il ne faut pas non plus oublier la présence de multiples dépôts calciques ectopiques au niveau des tissus mous : peau, muscles, tendons, vaisseaux sanguins, cœur, poumon, estomac ...

Hormis l'insuffisance rénale, la plupart des pathologies sont réversibles par la correction chirurgicale de l'hypercalcémie.

D. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire repose essentiellement sur les analyses sanguines et urinaires chez un individu à jeun sous régime normocalcique.

La triade suivante donne le diagnostic : hypercalcémie, hypophosphatémie et hypercalciurie.

On affine actuellement le diagnostic en dosant la PTH, l'AMPc néphrogénique (très sensible mais non spécifique) et surtout son rapport AMPc urinaire/créatinine urinaire qui, pour poser le diagnostic d'hyperparathyroïdie, doit être inférieur à 0,5.

La mise en évidence des lésions dépend de l'imagerie et est utile au chirurgien afin d'orienter son geste thérapeutique; il s'agit de l'échographie, de la tomодensitométrie et de la scintigraphie.

APPORT DES TECHNIQUES DE MÉDECINE NUCLÉAIRE

Les techniques d'imagerie des parathyroïdes ont connu un essor considérable au cours de ces dernières années, en particulier en Médecine nucléaire, avec l'introduction de nouvelles molécules telles que le Sestamibi-Tc^{99m} ou le Tétrofosmine-Tc^{99m}, couplées à de nouvelles procédures scintigraphiques permettant une localisation tridimensionnelle des parathyroïdes ou une détection peropératoire des glandes pathologiques (10).

A. RADIO-ISOTOPES

Les principaux radio-isotopes utilisés à l'heure actuelle sont :

1) *le Thallium 201*: développé initialement pour étudier la perfusion myocardique, il s'agit d'un analogue du K⁺, qui pénètre dans la cellule par le biais de la pompe à Na⁺/K⁺ ATPase. La faisabilité de la scintigraphie parathyroïdienne a été démontrée pour la première fois par Ferlin en 1983 (11) grâce à l'utilisation combinée du Tl²⁰¹ et du Tc^{99m}. La sensibilité, variable selon les séries, est comprise entre 26 % et 68 %; elle n'est pas significativement supérieure aux autres techniques d'imagerie non invasives disponibles (échographie, TDM, IRM) en particulier pour la détection des glandes intrathoraciques (12).

2) *Le Sestamibi-Tc^{99m} (ou MéthoxyIsoButylIsonitrite)* : il s'agit d'un cation lipophile qui diffuse à travers la membrane cellulaire pour s'accumuler presque exclusivement dans les mitochondries. Les mécanismes de captation évoqués sont : l'augmentation de la perfusion vasculaire, la forte teneur en mitochondries, la

richesse en cellules oxyphiles, le poids des glandes pathologiques, et plus récemment le rôle de la glycoprotéine P codée par le gène MDR1 (Multi Drug Resistance de type 1) et responsable de l'exocytose de nombreux agents cytotoxiques (13, 14). La supériorité du Sestamibi-Tc^{99m} sur le Tl²⁰¹ a été démontrée par de nombreuses études prospectives comparatives, aussi bien pour la détection des adénomes que des hyperplasies, et particulièrement pour les glandes ectopiques (15-20). Aujourd'hui, le Sestamibi-Tc^{99m} est considéré comme le traceur de référence pour la localisation scintigraphique des parathyroïdes.

3) Les autres complexes cationiques technétisés : *le Tétrofosmine-Tc^{99m}, et la Furifosmine-Tc^{99m}* pourraient représenter une alternative au Sestamibi-Tc^{99m}.

B. TECHNIQUES SCINTIGRAPHIQUES

Différentes techniques scintigraphiques ont été décrites pour la localisation des parathyroïdes avec le Sestamibi-Tc^{99m} :

1) *Technique à un seul isotope* : décrite par Taillefer en 1992 (21) sous le nom de technique "en double phase", elle utilise 1 seul isotope avec une acquisition cervico-thoracique à 15 min, puis 2 à 3 heures après injection de 15 à 20 mCi de Sestamibi-Tc^{99m}.

2) *Technique à 2 isotopes (par soustraction)* : l'isotope le plus souvent utilisé pour la soustraction thyroïdienne est l'I¹²³ avec acquisition des images 2 à 3 heures après administration orale ou iv. Le Tc^{99m} pertechnétate peut également être utilisé pour l'acquisition de l'image thyroïdienne avec des résultats comparables à ceux de l'I¹²³ mais obtenus en 15 min et à un moindre coût (22, 23).

3) *Technique tomographique* : avec la réalisation d'acquisition tomoscintigraphique en mode SPECT (Single Photon Emission Tomography) et la reconstruction de coupes sagittales ou transversales, voire même tridimensionnelles, la localisation spatiale du foyer pathologique est mieux précisée, en particulier en cas de suspicion d'ectopie médiastinale (24).

4) *Détection peropératoire* : à l'aide d'une sonde manuelle à rayons Gamma, elle peut guider l'exploration chirurgicale et faciliter dès lors la détection des parathyroïdes anormales (25).

C. RÉSULTATS

1) *Adénomes parathyroïdiens* : les meilleurs résultats de la scintigraphie au Sestamibi-Tc^{99m} sont observés avec les adénomes solitaires qui représentent 80 % des hyperparathyroïdies primaires avec une sensibilité supérieure aux autres

techniques d'imagerie non invasives (échographie à haute résolution; TDM), évaluée à 85,9 % (résultats de la littérature sur une série cumulée de 738 patients) (26). Seule la tomographie à émission de positons à la 11C- Méthionine ou au 18FDG semble surpasser le Sestamibi-Tc^{99m}, mais les résultats restent controversés (27, 28).

2) *Lésions multiglandulaires* : elles se rencontrent en cas d'hyperparathyroïdie primaire sporadique (hyperplasie ou adénomes multiples) chez 10 à 20 % des patients, ou d'hyperparathyroïdie familiale, secondaire ou tertiaire (hyperplasie quasi constante). La localisation de ces glandes hyperplasiques est très difficile, avec une sensibilité moyenne de 53,3 % sur une série cumulée de la littérature de 640 glandes pathologiques.

3) *Cancers parathyroïdiens* : quelques cas ont été décrits; tous ont été détectés par le Sestamibi-Tc^{99m} y compris leurs métastases dans certains cas (29).

4) *Hyperparathyroïdies récidivantes ou persistantes* : chez les patients déjà cervicotomisés, les adhérences cicatricielles et fibrotiques, ainsi que la fréquence élevée des ectopies rendent l'exploration chirurgicale difficile. La scintigraphie au Sestamibi-Tc^{99m} surpasse toutes les autres techniques d'imagerie non invasives avant une réintervention avec une sensibilité moyenne de 73,9 % (30).

D. INDICATIONS

La scintigraphie parathyroïdienne s'inscrit dans une stratégie diagnostique et thérapeutique.

1. Avant une première cervicotomie

a) *En cas d'hyperparathyroïdie primaire sporadique.*— L'exploration bilatérale systématique par un chirurgien expérimenté est couronnée de succès dans plus de 95 % des cas, au prix d'une morbidité < 2 %. L'exploration scintigraphique a peu d'intérêt, hormis la détection des rares adénomes ectopiques de siège médiastinal, non accessibles par cervicotomie (31).

b) *En cas d'hyperparathyroïdie familiale ou secondaire.*— L'exploration bilatérale et la thyrectomie systématique sont indispensables pour reconnaître et traiter toutes les lésions multiglandulaires. La scintigraphie au Sestamibi-Tc^{99m} n'est dès lors pas justifiée.

2. Avant une réintervention

La morbidité de l'exploration cervicale est nettement accrue lors de toute cervicotomie itérative. La fréquence des lésions ectopiques et parfois extra-cervicales est également supérieure

chez les patients dont l'hyperparathyroïdie persiste après une ou plusieurs cervicotomies infructueuses. La localisation préopératoire des glandes parathyroïdes apparaît dès lors obligatoire (32). Dans ce contexte, la scintigraphie au Sestamibi- Tc^{99m} est la meilleure technique d'imagerie non invasive, couplée avec une technique morphologique complémentaire telle que l'échographie à haute résolution ou la RMN permettant une meilleure définition anatomique (33).

E. TRAITEMENTS

1. Chirurgicale

Le traitement de l'hyperparathyroïdie est avant tout chirurgical; devant toute forme symptomatique ou asymptomatique chez un patient jeune et en dehors d'une contre-indication opératoire, le traitement chirurgical s'impose (34). Il doit être précédé par une visualisation précise de la zone malade afin de permettre un geste le plus conservateur possible. Ensuite, le traitement chirurgical sur base de ces données consiste en une cervicotomie exploratrice avec analyse extemporanée des tissus pathologiques. La mortalité directement en rapport avec une cervicotomie pour hyperparathyroïdie primitive est inférieure à 1 % lorsque l'équipe est spécialisée (35).

2. Médical

Il n'existe pas de traitement médical à proprement parler mais, dans certains cas, une surveillance étroite et même parfois une abstention thérapeutique peuvent se justifier (patient très âgé, espérance de vie inférieure à 5 ans, contre-indication opératoire,...). Pour une surveillance médicale adéquate, il est conseillé de réaliser :

- un contrôle de pression artérielle ainsi qu'un dosage de calcémie et de créatinine tous les trois mois;

- une ostéodensitométrie, une échographie rénale et un abdomen à blanc tous les 12 à 18 mois. Les mesures générales visent à ne pas aggraver l'hypercalcémie ou l'hypersécrétion des parathyroïdes : un régime désodé et/ou des diurétiques thiazidiques ou d'épargne potassiques doivent être évités (car ils augmentent la réabsorption rénale de calcium et risquent d'aggraver de l'hypercalcémie) un apport normal de calcium doit être maintenu pour éviter toute stimulation supplémentaire. Les diurétiques de l'anse sont à proscrire également.

Une alternative est l'administration d'oestrogènes substitutifs aux femmes ménopausées asymptomatiques afin de limiter la déminéralisation osseuse.

CONCLUSIONS

L'hyperparathyroïdie primitive est la troisième endocrinopathie après le diabète et l'hypothyroïdie. Son diagnostic est relativement aisé et se base sur une histoire clinique évocatrice d'une hypercalcémie. La confirmation biologique est rapide grâce aux examens sanguins de routine avec la triade "hypercalcémie - hypophosphatémie - hyperparathormonémie". Malgré cela, beaucoup de cas d'hyperparathyroïdie restent asymptomatiques et de découverte fortuite.

Les développements récents de l'imagerie scintigraphique ont permis d'obtenir des images précises pour la localisation des lésions. De plus, ces méthodes se révèlent très utiles pour la prise en charge chirurgicale qui reste la pierre angulaire du traitement de cette affection.

RÉFÉRENCES

1. Scholz DA, Purnell DC.— Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc*, 1981, **56**, 473-478.
2. Bardin T.— Hyperparathyroïdie primitive. *Ann Endocrinol*, 1994, **55**, 143-146.
3. Mallette LE.— Review : primary hyperparathyroidism, an update : incidence, etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Med Sci*, 1987, **293**, 239 - 249.
4. Carretier M, Barbier J.— L'hyperparathyroïdie primitive : étiologie, physiopathologie, histoire naturelle. *Ann Chir*, 1992, **46**, 646-652.
5. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, et al.— Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type I with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 218-224.
6. Chapuis Y.— Quoi de neuf dans la chirurgie de l'hyperthyroïdie primaire ? *Rev Prat*, 1994, **44**, 1219-1225.
7. Paillard M.— Hyperparathyroïdie primitive. *Rev Prat*, 1998, **48**, 1191-1196.
8. Ben Achour D, Ben Achour A, Daghfous MH, et al.— Forme historique d'hyperparathyroïdie primitive. *Rev Rhum*, 1991, 636-638.
9. Parks J, Coe F, Favus M.— Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med*, 1980, **140**, 1479-1481.
10. Kezachian B, Gray M, Bussiere F et al.— Localisation préopératoire dans l'hyperparathyroïdie primitive : valeur de la scintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI. *Rev Med Int*, 1997, **18**, 21-25.
11. Ferlin G, Borsato N, Perelli R.— New perspectives in localizing enlarged parathyroid by Technetium - Thallium subtraction scan. *J Nucl Med*, 1983, **24**, 438-441.
12. Mitchell BK, Merrell RC, Kinder B K.— Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*, 1995, **75**, 483-498.
13. Picnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al.— Functional imaging of multidrug-resistant p-glycoprotein with a organo Technetium complex. *Cancer Res*, 1993, **53**, 1-8.

14. Luker GD, Fracasso PM, Dobkins J.— Modulation of the multidrug resistance p-glycoprotein : detection with Technetium 99m- Sestamibi in vivo. *J Nucl Med*, 1997, **28**, 369-372.
15. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P et al.— Parathyroid imaging with Technetium-99 -Sestamibi : preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med*, 1992, **33**, 313-318.
16. Rauth JD, Session RB, Ghupe SC, et al. - Comparaison of Tc^{99m}-Mibi and Tl201/Tc^{99m} pertechnetate for diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*, 1996, **21**, 602-608.
17. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, et al.— Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant diseases. *Eur J Nucl Med*, 1997, **24**, 143-149.
18. Bergenfelz A, Tennval J, Valdermarsson S, et al.— Sestamibi versus Thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization : a prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1997, **121**, 601-605.
19. Pijters R, Potter Van Loon BJ, Roos JC, et al.— Technetium - 99m - Sestamibi/Thallium - 201 Mismatch of thyroid and parathyroid adenoma in chronic renal failure. *J Nucl Med*, 1995, **36**, 826-828.
20. Mellièrè D, Hindié E, Duron A, et al.— Adénome parathyroïdien médiastinal. Localisation par scintigraphie au Methoxy - Isobutyl Isonitrite. *Presse Med*, 1994, **23**, 571-572.
21. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C et al.— Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with Technetium - 99m Sestamibi (double phase study). *J Nucl Med*, 1992, **33**, 1801-1807.
22. Jeanguillaume Ch, Hindie E, Mellièrè D et al.— Récents progrès en imagerie scintigraphique des parathyroïdes. *Ann Endocrinol*, 1997, **58**, 143-151.
33. Barrat C, Fain O, Rizk N, et al.— Hyperparathyroïdie primaire : que penser de la scintigraphie au MIBI ? *Presse Med*, 1996, **25**, 1216.
34. Vinceneux P.— Prise en charge de l'hyperparathyroïdie asymptomatique. *Presse Med*, 1994, **23**, 1717-1722.
35. Lafferty FW, Hubay CA.— Primary hyperparathyroidism : a review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment. *Arch Intern Med*, 1989, **149**, 789-796.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.C. Philips, Service de Médecine interne, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.