



HAL
open science

Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire: étude prospective, non randomisée, comparative , de la cervicotomie transverse bilatérale et de la parathyroïdectomie vidéo-assistée avec dosage per-opératoire de la parathormone

Manuel Dolz

► To cite this version:

Manuel Dolz. Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire: étude prospective, non randomisée, comparative , de la cervicotomie transverse bilatérale et de la parathyroïdectomie vidéo-assistée avec dosage per-opératoire de la parathormone. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01731704

HAL Id: hal-01731704

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731704>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

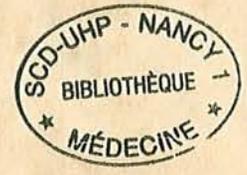
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE



Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Manuel DOLZ

le 26 septembre 2003

**TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE.
ÉTUDE PROSPECTIVE, NON RANDOMISÉE, COMPARATIVE, DE LA CERVICOTOMIE
TRANSVERSE BILATÉRALE ET DE LA PARATHYROÏDECTOMIE VIDÉO-ASSISTÉE
AVEC DOSAGE PER-OPÉRATOIRE DE LA PARATHORMONE.**

Examineurs de la thèse :

- | | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------|
| M. Georges WERYHA, | Professeur | Président |
| M. Laurent BRESLER, | Professeur | } Juges |
| M. Marc KLEIN, | Professeur | |
| Mme Nicole LEMAU de TALANCE, | Maître de Conférences | |
| M. Jean-Claude MAYER, | Maître de Conférences | |



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée :

par

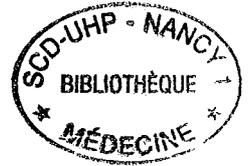
Manuel DOLZ

le 26 septembre 2003

**TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE.
ÉTUDE PROSPECTIVE, NON RANDOMISÉE, COMPARATIVE, DE LA CERVICOTOMIE
TRANSVERSE BILATÉRALE ET DE LA PARATHYROÏDECTOMIE VIDÉO-ASSISTÉE
AVEC DOSAGE PER-OPÉATOIRE DE LA PARATHORMONE.**

Examineurs de la thèse :

M. Georges WERYHA,	Professeur	Président
M. Laurent BRESLER,	Professeur	} Juges
M. Marc KLEIN,	Professeur	
Mme Nicole LEMAU de TALANCE,	Maître de Conférences	
M. Jean-Claude MAYER,	Maître de Conférences	



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGÉ
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. WERYHA

Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et la clarté de votre enseignement.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre admiration et de nos plus vifs remerciements.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur L. BRESLER

Professeur de Chirurgie générale

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous sommes particulièrement sensibles à votre participation à notre jury de thèse et nous tenons à vous remercier de votre accueil.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et de nos remerciements.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur M. KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger de ce travail.

Nous avons pu apprécier au cours de votre enseignement la rigueur de votre jugement et rendons hommage au brillant médecin qui transmet à ses élèves la perpétuelle richesse de la clinique.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur N. LEMAU de TALANCE

Maître de conférences

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous vous en remercions très respectueusement.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Docteur J-C. MAYER

Maître de conférences

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Vous portez très haut le niveau des examens morphologiques en pathologie endocrinienne.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage d'un profond respect et d'une sincère reconnaissance.

A MON EPOUSE, Blandine

Pour son soutien , sa patience et son dévouement.

A NOTRE FILLE, Emmah

Pour ses sourires.

A MES PARENTS,

A MA SŒUR,

A MON FRÈRE.

A MON AMI, Arnaud

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	21
1^{ERE} PARTIE : GENERALITES	24
I - ANATOMIE DES GLANDES PARATHYROÏDES	25
A - NOMBRE	25
B - MORPHOLOGIE	25
C - DIMENSIONS ET POIDS	26
D - SITUATION	27
E - RAPPORT	28
F - VAISSEAUX ET NERFS	28
II - EMBRYOGENESE	29
A - ORGANOGENESE	29
B - HISTOGENESE	30
III - HISTOLOGIE DES GLANDES PARATHYROÏDES	31
A - ORGANISATION GENERALE	31
B - LES CELLULES GLANDULAIRES	31
IV - L'HOMÉOSTASIE CALCIQUE	33
A - LE CALCIUM	33
B - LA PTH	34
1 - Sa synthèse	34
2 - Régulation de la sécrétion	35
3 - Le récepteur sensible au calcium	37
4 - La réabsorption rénale de calcium	38
5 - Action de la PTH sur l'os	38
C - LE CALCITRIOL	39
1 - Généralités	39
2 - La synthèse de la vitamine D3	40
3 - Modes d'action	41
4 - Actions osseuses et rénales	42
5 - Action digestive	43

V - L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE NON FAMILIALE	44
A - EPIDEMIOLOGIE	44
1 - Incidence	44
2 - Prévalence	45
B - PRESENTATION DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE	45
1 - HPTp asymptomatique	46
2 - L'hypercalcémie	46
a - Sémiologie de l'hypercalcémie	47
b - La crise aiguë hyperparathyroïdienne	48
3 - Les manifestations liées à l'hyperparathormonémie	49
a - Effet sur l'os	49
b - Effet sur les reins	49
➤ Rappels physiopathologiques	50
➤ La lithiase rénale	50
➤ La néphrocalcinose	51
➤ L'insuffisance rénale	51
c - Effets sur le système cardiovasculaire	52
d - Effets neuro-musculaires	53
C - PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE	53
1 - Les recommandations	53
2 - La chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire non-familiale	57
a - La cervicotomie transverse bilatérale	57
b - La chirurgie mini-invasive	57
3 - L'imagerie parathyroïdienne pré-opératoire	59
a - L'échographie parathyroïdienne	59
b - La scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m} Tc-MIBI	60
4 - La mesure de la PTH per-opératoire	61
 2^{EME} PARTIE	 63
 L'ETUDE	 63
 I – PATIENTS ET METHODES	 64
A - CRITERES D'EXCLUSION ET D'INCLUSION	64

B - TECHNIQUES OPERATOIRES	64
1 - Cervicotomie transverse classique	65
2 - Parathyroïdectomie mini-invasive vidéo-assistée	65
C - DOSAGE DE LA PARATHORMONE PER-OPERATOIRE	68
D - DUREE OPERATOIRE, DUREE D'HOSPITALISATION ET COMPLICATIONS OPERATOIRES	71
E - EXPRESSION DES RESULTATS ET CALCULS STATISTIQUES	71
 II.- RESULTATS	 72
A - POPULATION	72
1 - Age et sexe	73
B - BIOLOGIE	74
C - MODES DE DECOUVERTE ET INDICATIONS OPERATOIRES	74
D - IMAGERIE PRE-OPERATOIRE	76
1 - Rappels	76
2 - Résultats de l'échographie	78
3 - Résultats de la scintigraphie parathyroïdienne	78
E - RESULTATS DU GROUPE CTB	80
F - RESULTATS DU GROUPE VAPAL	83
G - DOSAGE PER-OPERATOIRE DE PTH	87
H - DUREE OPERATOIRE	90
I - DUREE D'HOSPITALISATION	90
J - BIOLOGIE POST-OPERATOIRE	91
 3^{EME} PARTIE	 93
 I - DISCUSSION	 94
 II - CONCLUSION	 102
 BIBLIOGRAPHIE	 104
 ABREVIATIONS	 112

INTRODUCTION

Depuis la première parathyroïdectomie réalisée en 1925, et jusqu'à très récemment, la chirurgie parathyroïdienne était une chirurgie de type « find me if you can ! » (« Trouve-moi si tu le peux ! »). En effet, le chirurgien opérant son patient par cervicotomie transverse bilatérale, sans imagerie pré-opératoire, et recherchait la ou les glande(s) pathologique(s) au cours d'une exploration complète de la région cervicale et médiastinale supérieure (1), fondée sur l'anatomie et l'évolution embryologique des glandes. Entre les mains de chirurgiens qui ont acquis une grande expérience du traitement de l'hyperparathyroïdie primaire, il n'y a que peu d'échec avec plus de 95 % des patients guéris par une seule et unique cervicotomie. Dans ces conditions, la morbidité et la mortalité sont quasi nulles (2).

Dans les années 70, on a assisté à un accroissement spectaculaire du nombre de cas d'hyperparathyroïdie primaire, diagnostiquée suite à l'automatisation du dosage de la calcémie. Malgré l'augmentation importante du nombre de parathyroïdectomies et donc de l'expérience de certaines équipes, le taux d'échec est demeuré stable. De nombreuses équipes ont alors cherché à limiter ces échecs en s'aidant de l'imagerie parathyroïdienne pré-opératoire. Au milieu des années 70, l'échographie était la technique d'imagerie de choix pour visualiser en pré- voire en per-opératoire les parathyroïdes hypertrophiques. Au début des années 80, avec l'apparition du thallium 201, la scintigraphie des parathyroïdes prit un essor important.

Pour renforcer encore la réussite chirurgicale, des équipes ont imaginé différentes mesures per-opératoires de la fonction parathyroïdienne résiduelle. Au début des années 80, le dosage immuno-radiométrique de la parathormone (PTH) prenait approximativement 1 semaine et ces équipes se sont surtout intéressées au dosage per-opératoire de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Un article publié dans le « *New England Journal of Medicine* » par Spiegel et al démontrait qu'il était possible de déterminer en 10 minutes le taux d'AMPC urinaire (3). Toutefois, pour être utile, le taux pré-opératoire d'AMPC devait être élevé pour pouvoir objectiver une décroissance per-opératoire. De plus, 60 minutes étaient le temps moyen nécessaire pour obtenir la normalisation du taux d'AMPC, ce qui rallongeait d'autant la durée opératoire. Le dosage per-opératoire rapide de la

parathormonémie (qPTH), indicateur fiable de la qualité de l'exérèse du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel ne fut réellement disponible qu'à partir de 1987.

Au même moment, constatant que 85 à 90 % des hyperparathyroïdies primaires étaient liés à une atteinte mono-glandulaire, certains chirurgiens s'interrogèrent sur la nécessité de réaliser une exploration cervicale bilatérale chez tous les patients. Forte de l'aide précieuse du dosage rapide per-opératoire de la parathormone, associée à l'amélioration des techniques d'imagerie pré-opératoire, la chirurgie parathyroïdienne unilatérale (initiée en 1982) tentait de plus en plus d'équipes. Enfin, sous l'impulsion de Gagner en 1996, de nouvelles techniques chirurgicales vidéo-assistées furent introduites.

La prise en charge chirurgicale « idéale » de l'hyperparathyroïdie primaire demeure un sujet de controverse avec une multitude de publications traitant aussi bien de l'intérêt de l'imagerie pré-opératoire que de l'apport du dosage per-opératoire rapide de parathormone, mais également de la place de la chirurgie mini-invasive vidéo-assistée. Les recommandations américaines établies en 1990 (4) et plus récemment en 2002 (5), précisent d'ailleurs toujours que les méthodes de localisation pré-opératoire, en particulier l'échographie cervicale et la scintigraphie parathyroïdienne, doivent être réservées aux patients qui vont soit subir une reprise chirurgicale pour hyperparathyroïdie persistante ou récurrente ou qui ont déjà eu une opération cervicale.

C'est dans ce contexte polémique, en collaboration avec le service de chirurgie endocrinienne du CHU de NANCY BRABOIS, qu'a été décidée la réalisation d'une étude prospective, non randomisée, comparative, de la prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primaire non familiale par cervicotomie transverse bilatérale ou par mini-cervicotomie unilatérale vidéo-assistée avec dosage per-opératoire rapide de parathormone.

1^{ERE} PARTIE

GENERALITES

I - ANATOMIE DES GLANDES PARATHYROÏDES.

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

A - NOMBRE.

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

B - MORPHOLOGIE.

Sur le plan morphologique, il existe toutefois de grandes variations sources potentielles d'exérèse incomplète. La figure n°1 illustre les différentes formes des parathyroïdes :

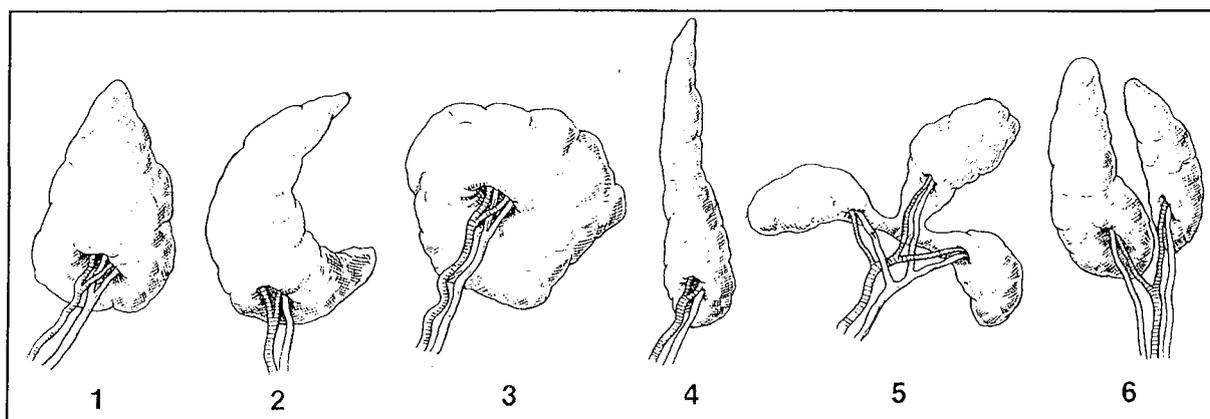


Figure n°1 : Morphologie des parathyroïdes.

(1 : ovoïde ; 2 : falciforme ; 3 : discoïdale ; 4 : lancéolée ; 5 : trifoliée ; 6 : segmentée)

On distingue deux grands groupes :

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

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

- Leur consistance plus ferme que celle du tissu adipeux est plus molle et plus friable que celle du tissu thyroïdien ;
- Leur coloration est jaune ocre ou brun chamois, toujours plus foncée que celle du corps thyroïde ;
- Leurs contours sont nets et elles sont délimitées par une capsule propre, qui peut être clivée de celle de la glande thyroïde ;
- Leur surface lisse est parcourue d'un fin réseau vasculaire ;
- Elles possèdent toujours un pédicule vasculo-nerveux unique où se trouve une artère, une veine, des lymphatiques et des rameaux nerveux.

C - DIMENSIONS ET POIDS.

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

D- SITUATION.

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

Schématiquement, les parathyroïdes inférieures sont situées contre la face postérieure et le bord postéro-interne du corps thyroïde, au voisinage et un peu au-dessus du point d'entrée de l'artère thyroïdienne inférieure dans l'espace thyroïdien. En général, elles sont en avant du nerf récurrent, entre le pôle inférieur du lobe en bas et le niveau du cricoïde en haut. Le siège des parathyroïdes inférieures est plus variable que celui des parathyroïdes supérieures. Les parathyroïdes supérieures sont classiquement situées plus près de la ligne médiane que les parathyroïdes inférieures. On les trouve au niveau du muscle laryngé inférieur ou crico-laryngé. Les glandes parathyroïdes supérieures sont situées contre l'apex des lobes thyroïdiens au contact de l'anastomose artérielle longitudinale postérieure, près de la branche externe du nerf laryngé supérieur et sont en principe en arrière du récurrent. Cette position reste quasiment constante durant la vie adulte. Toutefois, environ 40 % des adénomes des glandes parathyroïdiennes supérieures peuvent migrer en arrière de l'artère thyroïdienne inférieure à côté de l'œsophage (6). En pratique, même lorsque les parathyroïdes sont situées en arrière du lobe thyroïdien, leur niveau est variable.

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

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

E - RAPPORT.

Les rapports des parathyroïdes peuvent varier considérablement avec leur situation. Pour une situation rétro-lobaire, on retiendra qu'elles répondent :

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

F - VAISSEAUX ET NERFS.

La vascularisation des parathyroïdes supérieures est assurée par une des branches de l'artère thyroïdienne supérieure qui naît de la partie initiale de la carotide externe. Il s'agit habituellement de la branche postérieure ou de la communicante longitudinale postérieure. Pour les parathyroïdes inférieures, la vascularisation est assurée par une des branches de l'artère thyroïdienne inférieure. Ces rameaux artériels constituent souvent un excellent guide et un critère d'identification dans la mise en évidence des glandes parathyroïdes. L'artère thyroïdienne inférieure aborde les lobes thyroïdiens à l'union des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur du bord postéro-interne. Elle passe en avant du récurrent du côté gauche et arrière du côté droit.

Les veines se résument souvent en un tronc unique de chaque côté qui va se jeter dans une des veines thyroïdiennes. Les lymphatiques rejoignent rapidement les lymphatiques thyroïdiens. Les nerfs proviennent du sympathique cervical et du récurrent soit directement, soit par l'intermédiaire des plexus péri-artériels.

II - EMBRYOGENESE.

En dépit d'une large variation dans la distribution des glandes, leur localisation est prédictible d'après les connaissances embryologiques.

A – ORGANOGENESE.

Les glandes parathyroïdiennes se développent aux environs de la 5^{ème} semaine de gestation à partir de l'appareil branchial qui apparaît à la fin de la 3^{ème} semaine de vie embryonnaire sur les parois latérales de l'intestin pharyngien primitif.

Les parathyroïdes supérieures dérivent de la partie dorsale du revêtement entoblastique du 4^{ème} sac pharyngien (dont dérivent également les ébauches thyroïdiennes latérales). Elles ne migrent que légèrement vers le bas et restent en relation étroite avec la portion postéro-médiale ou postéro-supérieure des lobes thyroïdiens.

Les parathyroïdes inférieures dérivent de la partie dorsale du 3^{ème} sac pharyngien (et à proximité de l'ébauche thymique, née de l'épithélium ventral du 3^{ème} sac pharyngien). A la 6^{ème} semaine, ces ébauches thymiques et parathyroïdiennes s'isolent de la muqueuse pharyngienne et migrent en direction médio-caudale, en passant en dehors de l'ébauche thyroïdienne médiane et en avant des arcs vasculaires. La migration des parathyroïdes inférieures sur une plus grande distance explique la grande variation de distribution à l'âge adulte (cf. figure n°2).

Ces rappels embryologiques sont directement applicables à la chirurgie des parathyroïdes : les parathyroïdes inférieures sont souvent très basses, les supérieures jamais très hautes.

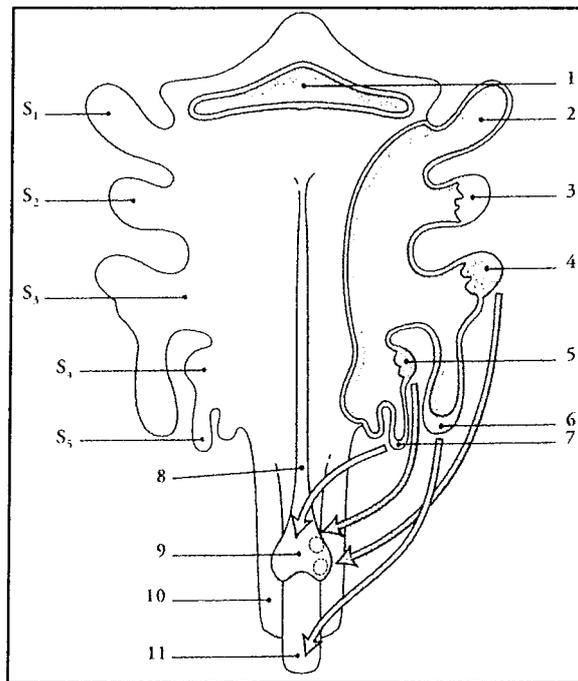


Figure n°2 : Les sacs pharyngiens (S).

Vue ventrale schématique montrant l'origine des glandes endocrines.

- | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------|
| 1- bouche primitive | 6- bourgeon thymique | 11- trachée |
| 2- récessus tubo-tympanique | 7- corps ultimo-branchial | |
| 3- tonsille palatine | 8- canal thyroglosse | |
| 4- bourgeon parathyroïdien inférieur | 9- bourgeon thyroïdien | |
| 5- bourgeon parathyroïdien supérieur | 10- œsophage | |

B - HISTOGENESE.

Ce n'est qu'à la sixième semaine qu'apparaissent les premiers caractères cytologiques particuliers au tissu parathyroïdien, avec, à ce stade, des cellules claires moins denses que le tissu avoisinant. La vascularisation est bien développée aux environs de la 15^{ème} semaine. A la fin de la 20^{ème} semaine débutent l'hyperplasie puis la différenciation cellulaire : apparition d'une part de cellules claires à fines granulations éosinophiles et d'autre part de cellules sombres au cytoplasme condensé. La vascularisation se diversifie et la charpente glandulaire apparaît. A la fin de la vie fœtale, l'aspect des glandes parathyroïdes est celui d'un tissu fonctionnel.

III - HISTOLOGIE DES GLANDES PARATHYROÏDES.

A - ORGANISATION GENERALE.

Les parathyroïdes sont tapissées d'une fine capsule conjonctive qui s'invagine dans la glande et de laquelle se détachent des septa. Ces derniers cloisonnent la glande en lobules et sont le support des vaisseaux sanguins, des nerfs et des lymphatiques. La disposition des artères est de type terminal. La circulation de retour est assurée par des veines qui prennent un aspect plexiforme. Les capillaires forment un réseau très riche. Le réseau lymphatique apparaît très peu développé.

Les cellules glandulaires endocrines de la parathyroïde sont groupées en plages ou cordons entre lesquels se dispose un réseau conjonctif contenant de nombreux capillaires fenêtrés et des cellules adipeuses.

B - LES CELLULES GLANDULAIRES.

En microscopie optique, le parenchyme de la glande parathyroïde humaine comprend deux types de cellules épithéliales : les cellules principales et les cellules oxyphiles.

Les cellules principales possèdent un cytoplasme légèrement éosinophile qui contient un noyau clair en position central. Elles sont les plus nombreuses et leur diamètre varie de 8 à 12 μm . En microscopie électronique, les cellules actives apparaissent très riches en réticulum endoplasmique rugueux et en mitochondries allongées. Il existe un appareil de Golgi proéminent et de petits dépôts de glycogène. On y trouve également des grains de sécrétion denses de 200 à 400 nm de diamètre qui contiennent l'hormone parathyroïdienne, la parathormone (PTH), de nature polypeptidique, qu'elles synthétisent et sécrètent dans le sang, selon les mécanismes généraux de la sécrétion protéiques. Le profil de sécrétion est directement régi par le taux de calcium ionisé dans le sang (cf. infra).

Entre les cellules principales, on trouve *les cellules oxyphiles*, peu nombreuses, isolées ou en petits amas. En microscopie optique, elles sont beaucoup plus grandes, avec un diamètre moyen de 20 µm. Leur cytoplasme est nettement plus éosinophile du fait de leur richesse en mitochondries. Au microscope électronique, l'appareil de Golgi est petit, le réticulum endoplasmique est rare et il n'y a pas de granulations sécrétoires. Ces cellules ont un nombre important de mitochondries avec des crêtes placées à intervalles rapprochés, suggérant qu'il existe un degré élevé d'activité métabolique. On note également la présence de grains de glycogène. Leur rôle est actuellement inconnu. Elles apparaissent vers l'âge de 7 ans et se retrouvent en nombre variable : il augmente après la puberté pour diminuer par la suite.

Au cours du vieillissement on note une involution adipeuse des parathyroïdes.

IV - L'HOMÉOSTASIE CALCIQUE.

Le diagnostic précis de l'hyperparathyroïdie primaire et la sélection appropriée des patients pour une prise en charge nécessite une connaissance détaillée de l'homéostasie calcique.

A - LE CALCIUM.

Le tissu osseux est le principal réservoir en calcium puisqu'il contient 99 % de la masse calcique totale (soit ~ 1000 g). La masse calcique restante (1 %) a une importance physiologique qualitative primordiale puisque le calcium est un élément essentiel de la physiologie membranaire (canaux calciques), de la transduction des signaux, des infrastructures cellulaires et des protéines porteuses du cytosol, de l'activité enzymatique, de la coagulation...

Le milieu extracellulaire, les ostéoblastes et les autres cellules de l'organisme contiennent respectivement 1 g, 500 mg et 11 g de calcium. (7)

Dans le plasma, la calcémie mesurée représente la somme du calcium lié (53 %) et du calcium libre ou ionisé (47 %) :

➤ Le *calcium lié* comprend :

- Le calcium lié aux protéines (45 %), en particulier l'albumine. Il représente une réserve de disponibilité immédiate.
- Le calcium complexé aux anions (8 %) sous forme de bicarbonate, phosphate, citrate.

- Le *calcium ionisé* est la forme physiologiquement active ; en particulier, c'est le calcium ionisé qui est l'élément fondamental de la régulation de la sécrétion de la PTH.

Seul le calcium ionisé ou complexé aux anions est diffusible dans l'ensemble du milieu extracellulaire et ultrafiltrable par le glomérule rénal.

Chez un sujet normal, les variations diurnes du niveau de la calcémie sont inférieures à 5%. Cette homéostasie, assurée par l'équilibre entre l'absorption digestive, l'excrétion urinaire, le stockage et la libération osseuse du calcium, est sous la dépendance de deux principales hormones : l'hormone parathyroïdienne et le métabolite actif de la vitamine D₃, le 1,25-dihydroxycholecalciférol ou calcitriol (1,25 (OH)₂ D₃). Les principaux organes impliqués dans cette boucle homéostatique sont les parathyroïdes, le squelette, les reins et les intestins.

B - LA PTH.

1 - Sa synthèse.

Elle est synthétisée par les cellules principales parathyroïdiennes après deux clivages successifs de la Pré-Pro-PTH respectivement dans le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi (8), éléments dont nous avons précédemment constaté la richesse dans le cytoplasme de ces cellules (cf. Histologie des glandes parathyroïdiennes). Après le clivage de la séquence basique du propeptide, le polypeptide mature (PTH₁₋₈₄) est placé dans les granules de sécrétion. Deux protéases sont impliquées dans le catabolisme intra-granulaire de la PTH₁₋₈₄ avec génération de fragments C-terminaux et N-terminaux

Le gène de la PTH est constitué de 3 exons localisés sur le chromosome 11p15 (9). L'exon 1 est non codant. L'exon 2 (90 pb) code la plupart des acides aminés de la séquence du prépropeptide, alors que l'exon 3 (612 pb) code le reste de la séquence du propeptide et tous les acides aminés du peptide mature.

Dans le plasma, la PTH circulante correspond à un mélange d'hormone intacte, biologiquement active (PTH₁₋₈₄), et de fragments N et C terminaux sécrétés par les cellules parathyroïdiennes ou résultant du métabolisme périphérique de la PTH₁₋₈₄.

La plupart des actions de la PTH₁₋₈₄ s'effectuent sur les tissus cibles par l'intermédiaire du récepteur à la PTH. Il s'agit d'un récepteur membranaire à sept domaines transmembranaires, couplé aux protéines G avec activation de l'adénylate cyclase et production d'AMPc.

2 - Régulation de la sécrétion.

La régulation de la sécrétion de PTH par les cellules principales parathyroïdiennes obéit à un rétrocontrôle à partir du calcium ionisé. La sécrétion de PTH est normalement stimulée par toute baisse de la concentration extracellulaire de calcium ionisé. En conséquence, la parathormone augmente la réabsorption rénale du calcium, stimule la 1-alpha hydroxylation de la 25-OH-vitamine D dans le tube contourné distal du rein (améliorant l'absorption digestive du calcium alimentaire) et augmente la mobilisation du calcium osseux dépendant des ostéocytes et la résorption osseuse par l'intermédiaire de facteur activant les ostéoclastes, telle que l'interleukine 6 sécrétée par les ostéoblastes (10). Par ces actions, la PTH assure la correction de l'hypocalcémie.

La relation qui existe entre le taux de PTH et la calcémie est représentée par une courbe sigmoïde inverse, dont quatre points sont importants (cf. figure °3) :

- *Le point A* correspond au taux de sécrétion maximal,
- *Le point B* correspond à la pente de cette courbe au taux de sécrétion 50 % (point d'inflexion de la courbe),
- *Le point C* correspond à la valeur du calcium ionisé qui est responsable d'une inhibition de moitié de la sécrétion de PTH (appelé le set-point),
- *Le point D* correspond à la capacité sécrétoire minimale.

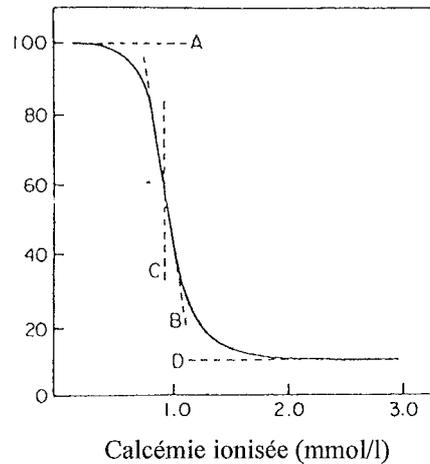


Figure n°3 : Relation entre la concentration plasmatique de calcium ionisé et le taux de sécrétion de PTH (en % du maximum).

(La signification des points A, B, C et D est expliquée dans le texte)

La valeur élevée de B explique qu'une faible variation de la calcémie est responsable de grandes variations dans l'amplitude de sécrétion de PTH. Cette grande capacité à réagir est responsable du faible coefficient de variation de la calcémie chez un individu sur l'ensemble de la journée.

Le set-point des glandes parathyroïdes (point C) est l'élément central qui détermine le niveau calcique. Il est habituellement légèrement au-dessous de la valeur physiologique de la calcémie (11). Ainsi, les cellules parathyroïdiennes normales sécrètent à un débit inférieur à 50% de leur capacité maximale *in vivo* et possèdent donc une importante marge de réponse sécrétoire induite par une hypocalcémie. Face à une hypocalcémie de courte durée (60-90 minutes), la concentration plasmatique de PTH augmente en quelques secondes par exocytose des granules de sécrétion préformés. Le pool de réserve des granules de PTH étant faible, si l'hypocalcémie se prolonge (plusieurs heures), des mécanismes complémentaires sont mis en jeu pour maintenir la sécrétion de PTH : diminution de la vitesse de dégradation intracellulaire de la PTH active, augmentation de la transcription du gène codant la PTH et stabilisation de l'ARNm de la pré-pro-PTH (12). Secondairement, après plusieurs jours d'hypocalcémie persistante, le maintien d'une sécrétion de PTH adaptée à la calcémie est assuré par la prolifération des cellules parathyroïdiennes. L'augmentation de la transcription du gène codant la PTH, la stabilisation de l'ARNm de la pré-pro-PTH et la prolifération des cellules parathyroïdiennes (augmentant le niveau du point A) permettent donc de lutter efficacement contre l'hypocalcémie chronique.

Inversement, l'hypercalcémie fait chuter la sécrétion des granules de PTH préformés de 80 %, augmente le catabolisme intracellulaire de l'hormone active en fragments inactifs, inhibe l'activité transcriptionnelle du gène codant la pré-pro-PTH et diminue la stabilité des ARNm produits (12). Même en présence d'une hypercalcémie sévère, il persiste une sécrétion résiduelle de PTH qui représente approximativement 5 % du taux de sécrétion maximale. Cette sécrétion basale de PTH non supprimable peut contribuer à l'hypercalcémie induite par l'hyperparathyroïdie quand la masse cellulaire est très importante.

En plus de la capacité à répondre aux variations de la calcémie, les parathyroïdes ajustent le débit de sécrétion de PTH à la vitesse d'installation de ces modifications de calcémie.

3 - Le récepteur sensible au calcium.

La transduction du signal calcium est assurée par un récepteur transmembranaire sensible au calcium extracellulaire : le récepteur au calcium (CaSR, calcium-sensor receptor). Le CaSR appartient à la sous-famille C (ou 3) des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G (GPCRs). (13) Son expression n'est pas limitée aux cellules principales parathyroïdiennes et les données actuelles décrivent une distribution quasi ubiquitaire (14). Son gène est localisé sur le chromosome 3 en position 3q13.3-21. La protéine CaSR est composée de 1078 acides aminés et comporte trois domaines : un premier domaine NH₂ terminal extracellulaire hydrophile glycosylé d'une longueur de 612 acides aminés, un domaine hydrophobe à 7 passages transmembranaires et un domaine COOH terminal intracellulaire. Les rôles respectifs de ces différentes parties restent à préciser, mais la partie N-terminale contient l'essentiel des sites de fixation du calcium ionisé. De même, les voies de signalisation impliquées dans la transduction du signal calcium dans les cellules parathyroïdiennes sont multiples et demeurent encore mal connues (élévation de la concentration intracellulaire du calcium, diminution de la production de l'AMPc par inactivation de l'adénylate cyclase, activation de la phospholipase C, activation des phospholipases A2 et D via l'activation des protéines kinases C, stimulation des Mitogen-Activated Protein Kinases...). Dans les reins, le CaSR (exprimé dans le segment large ascendant de la branche de Henlé) assure l'inhibition de la réabsorption du calcium induite par l'hypercalcémie.

En cas d'hypocalcémie, le CaSR est sous sa forme inactive et la sécrétion de PTH n'est plus réprimée. A l'inverse, le CaSR est activé par l'augmentation de la calcémie et il induit alors une diminution de la sécrétion de PTH.

Ainsi l'hypercalcémie inhibe la réabsorption tubulaire de calcium par une action directe via le CaSR et une action indirecte en réduisant la sécrétion de PTH.

4 - La réabsorption rénale de calcium.

La concentration plasmatique du calcium total est de 2,3 à 2,7 mmol/l : 1,3 mmol/l à l'état de calcium ionisé, 0,2 mmol/l lié (à du phosphate et du citrate) et le reste est lié à des protéines plasmatiques et n'est donc pas filtrable (constituant un stock immédiatement disponible). Ainsi, environ 270 mmol (1,5 mmol/l x 180 l/jour) sont filtrés quotidiennement. La quasi-totalité du calcium filtré (98 % environ) est réabsorbée. Une fraction importante de cette réabsorption de calcium s'effectue passivement, par diffusion paracellulaire, selon le gradient de concentration et par le phénomène de "solvent drag", au niveau du tubule proximal et à moindre degré dans la branche large et ascendante de l'anse de Henlé et dans le tube contourné distal. Le tube collecteur ne participe pas à la réabsorption calcique. Comme noté ci-dessus, le CaSR joue un rôle important dans l'ajustement de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large. La stimulation de la réabsorption de calcium par la PTH est physiologiquement importante au niveau du néphron distal. Dans la branche large et ascendante de l'anse de Henlé, la PTH favorise la diffusion passive paracellulaire en augmentant la charge positive de la lumière tubulaire (15). Dans le tube contourné distal, la PTH active au contraire la réabsorption transcellulaire du calcium depuis la lumière tubulaire jusqu'au plasma, en augmentant l'activité des échangeurs Na/Ca situés sur la membrane basolatérale des cellules tubulaires (16) et en stimulant la translocation, depuis des sites de séquestration, à la membrane liminale de canaux calciques préformés (17).

5 - Action de la PTH sur l'os.

La PTH affecte de nombreuses cellules osseuses hautement spécialisées, parmi lesquelles on trouve les ostéoblastes (qui expriment le récepteur de type 1 à la PTH, R1PTH), les ostéoclastes (qui n'expriment pas R1PTH) et les cellules stromales. Certains de ces effets passent donc par une action directe de la PTH via la fixation à son récepteur de type 1. Les

autres actions sont indirectes et médiées de façon auto- ou paracrine par des facteurs libérés par les cellules qui expriment le récepteur de type 1 et qui vont agir sur des cellules qui n'expriment pas ce récepteur.

Parmi ces facteurs, on retiendra tout particulièrement RANKL (ligand of receptor activator of nuclear factor-kappaB), encore appelé ODF (pour ostéoclast-differentiating factor), qui est libéré par les ostéoblastes en réponse à une stimulation par la PTH et qui en présence de M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) permet la transformation des précurseurs des ostéoclastes en cellules osseuses matures. L'action de RANKL passe probablement par un récepteur membranaire, RANK. Les souris knock-out pour RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) présentent une ostéopétrose associée à une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire et une fuite rénale de phosphore (18). Ces données illustrent l'importance de la résorption osseuse ostéoclastique dans le maintien de l'homéostasie calcique.

C - LE CALCITRIOL.

D'autres éléments interviennent dans la régulation de l'homéostasie calcique, en particulier la 1,25-(OH)₂-vitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol), dont la synthèse au niveau rénal est stimulée par la PTH.

1 - Généralités.

Par définition, les vitamines sont des composés organiques dont l'organisme a besoin pour le métabolisme et qu'il ne peut synthétiser lui-même ou seulement en faible quantité. La vitamine D n'est pas une vraie vitamine. En effet, les vertébrés subviennent à leur besoin en vitamine D par photosynthèse à partir d'un précurseur, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) synthétisé dans le foie et présent en grande quantité dans la membrane cellulaire des kératinocytes de la membrane basale épidermique. Quand le rayonnement UVB est médiocre (essentiellement en hiver dans nos latitudes), le cholécalciférol ainsi produit est insuffisant et le complément doit être apporté par l'alimentation, ce qui explique son appellation de vitamine D₃.

2 - La synthèse de la vitamine D3.

La production de vitamine D3 par la photosynthèse n'est sujette à aucune régulation autre que la disponibilité en substrat. Le 7-DHC est le dernier précurseur dans la synthèse *de novo* du cholestérol. Cette réaction est catalysée par la 7-DHC- Δ 7-réductase (cf. figure n°4).

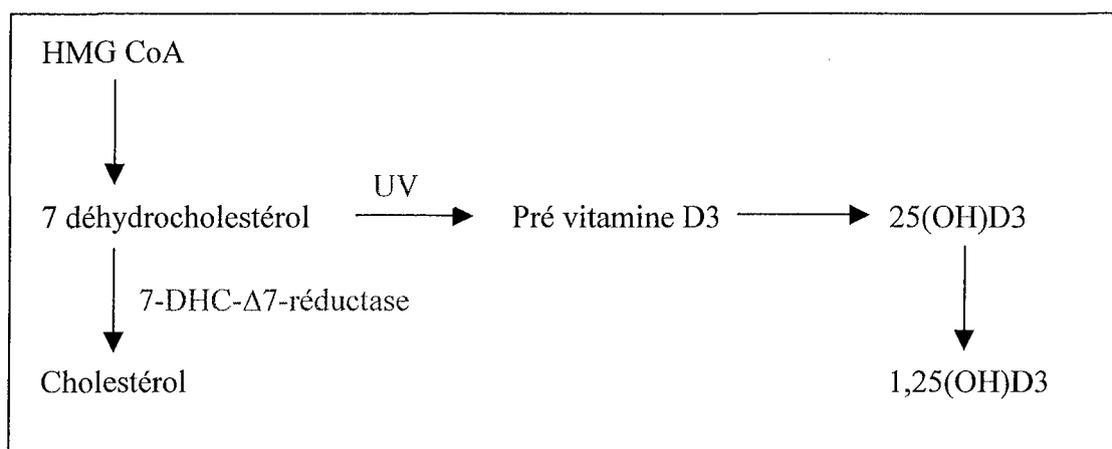


Figure n°4 : Voie de synthèse de la vitamine D3.

Dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, maladie à transmission autosomique récessive par mutation inactivatrice de la 7-DHC- Δ 7-réductase, les patients affichent des concentrations élevées en vitamine D3 et en 25(OH)D3.

Avec l'âge, la réserve cutanée en provitamine D3 diminue parallèlement à la photoproduction de vitamine D3. Mais une exposition au soleil « efficace » de la face et des mains durant 2 heures par semaine est suffisante pour maintenir une concentration normale de 25(OH)D3 chez les enfants et les adultes. Il existe des systèmes de rétrocontrôle naturels pour minimiser le risque d'intoxication par la vitamine D en cas d'exposition prolongée au soleil. La prévitamine D3 est photosensible et photodégradée en stérols inactifs (lumistérol et tachystérol), qui ne sont pas transloqués dans la circulation sanguine. Ainsi, 10 à 15 %, au maximum, du 7-DHC est converti en vitamine D3. La vitamine D3 est biologiquement inerte et nécessite 2 hydroxylations successives en position 25 dans le foie et en position 1 α dans les reins.

50 % de la vitamine D apportée par les végétaux (vitamine D2 ou ergocalciférol) ou les sources animales (vitamine D3 ou cholécalciférol) est absorbé par les entérocytes et

transporté dans la circulation sanguine par les chylomicrons. Une partie de cette vitamine D est captée par certains tissus (en particuliers le tissu adipeux et le muscle) avant que les remnants des chylomicrons et la vitamine D restante n'atteignent les hépatocytes pour y subir la première hydroxylation. Il existe donc une étroite corrélation entre le taux de vitamine D absorbé et les concentrations sériques de 25-(OH)-vitamine D.

L'étape de 25-hydroxylation hépatique est probablement catalysée par différentes enzymes, localisées soit dans la membrane interne des mitochondries (CYP27A1) soit dans les microsomes (CYP2C11 et les enzymes de la famille CYP2D). L'activité enzymatique microsomale est activée par la vitamine D elle-même.

La 1α hydroxylation rénale est assurée par l'activité 25-hydroxyvitamine D- 1α -hydroxylase (CYP27B1) dont le gène est localisé sur le chromosome 12q13.3, à proximité du gène codant le récepteur de la vitamine D (VDR ou Vitamin D Receptor). Le tubule proximal est le principal site de 1α -hydroxylation. L'activité de cette enzyme est soumise au contrôle étroit de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (négatif), de la PTH (positif), mais également de la calcitonine, de l'IGF1 (positive), du phosphore (l'hypophosphatémie est stimulante) et du calcium (négatif, probablement indirectement via la suppression de la sécrétion de PTH). Il n'a pas été mis en évidence de VDRE (Vitamine D Regulatory Element) dans la région promotrice du gène codant CYP27B1.

Le catabolisme de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est assuré par les voies d'oxydation en position 23, 24 et 26. La PTH exerce une action inhibitrice sur l'activité 24-hydroxylase, limitant ainsi l'inactivation de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, qui elle même stimule l'activité 24-hydroxylase, favorisant son propre métabolisme.

3 - Modes d'action.

Par ses actions osseuses, digestives et rénales, la $1,25-(\text{OH})_2$ vitamine D3 permet l'élévation de la calcémie. Par ailleurs, elle complète la boucle de rétrocontrôle négatif en inhibant la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes.

Le mécanisme de cette réponse biologique passe par une voie de signalisation génomique. La liaison de la $1,25-(\text{OH})_2$ vitamine D3 à son récepteur présent dans les cellules

cibles, le VDR (vitamine D récepteur), induit son homo- ou son hétérodimérisation avec le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le VDR peut alors se lier directement et spécifiquement à l'ADN au niveau d'éléments de réponse au VDR (VDRE), séquence consensus dans la région promotrice des gènes cibles de la vitamine D. La mise en évidence de VDRE fonctionnels dans la région 5' régulatrice du gène du CaSR offre un mécanisme expliquant la régulation de l'expression du CaSR par la 1,25-(OH)₂ vitamine D3 (19). L'augmentation de l'expression de CaSR en réponse à la vitamine D rend les cellules principales parathyroïdiennes plus sensibles à la calcémie et donc favorise la diminution de la sécrétion de PTH.

Des données récentes de la littérature indiquent des effets rapides de la 1,25(OH)₂D3 qui sont indépendants de la transcription et qui seraient médiés par un récepteur membranaire de la 1,25(OH)₂D3 (20) ou de la localisation du VDR à proximité de la membrane (21). Ces effets dits non-génomiques comprennent l'ouverture de canaux calciques ou chlore et l'activation de voies de signalisation intracellulaire (inositol 3 phosphate, PKC, Mitogen-Activated Protein Kinases) (22).

4 - Actions osseuses et rénales.

Les effets de la 1,25(OH)₂D3 sur l'os sont nombreux. Par exemple, elle inhibe la synthèse de collagène de type I et induit la synthèse d'ostéocalcine. Elle favorise, par ailleurs, la différenciation des précurseurs en ostéoclastes et stimule (*in vivo* à haute dose) la synthèse de RANK par les ostéoblastes. Toutefois, le principal rôle de la vitamine 1,25(OH)₂D3 serait de permettre l'obtention d'un environnement favorable à la minéralisation osseuse en favorisant l'absorption digestive du calcium et du phosphore. D'ailleurs, les perfusions de calcium intra-veineuses ont démontré leur efficacité dans la guérison des lésions ostéomalaciques chez des enfants qui présentent des mutations inactivatrices du VDR (23).

Au niveau rénal, la stimulation de l'expression de la calbindin-D28K par la 1,25(OH)₂D3 améliore la réabsorption tubulaire rénale de calcium induite par la PTH.

5 - Action digestive.

L'efficacité de l'absorption du calcium alimentaire par l'intestin est augmentée par le calcitriol. Bien que le mécanisme exact par lequel la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ modifie les flux calciques au travers des entérocytes ne soit pas déterminé, le calcitriol augmente la production et l'activité de nombreuses protéines de l'intestin, dont la calbindine-D9K, les phosphatases alcalines, une calcium adénosine-triphosphatase de faible affinité (PMCA). Chez le rat, des données *in vitro* impliquent la calbindine-D9K dans le transfert du calcium depuis la lumière digestive vers le cytoplasme des cellules entérocytaires (24). Le transfert actif du calcium dans le milieu extracellulaire en basolatéral, contre le gradient de concentration, est dépendant d'une augmentation de l'expression de PMCA induite par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (25).

V - L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE NON FAMILIALE.

Elle se définit par une hypersécrétion inappropriée et non frénable de PTH par une ou plusieurs glandes parathyroïdiennes. La boucle de rétrocontrôle de la sécrétion de PTH par la calcémie ionisée est altérée. En dépit d'une hypercalcémie, la ou les glandes parathyroïde(s) continue(nt) à sécréter une quantité excessive de PTH.

La physiopathologie du développement d'une hyperparathyroïdie primaire (HPTp) sporadique est imparfaitement définie. La majorité des patients avec HPTp (80 à 85 %) ont un adénome unique ; les autres ont une hyperplasie diffuse des 4 glandes (12 à 15 %) et plus rarement, un double ou triple adénome (2 %) ou encore un carcinome (1 %).

A - EPIDEMIOLOGIE.

1 - Incidence.

Au début des années 70, l'épidémiologie de l'hyperparathyroïdie primaire se trouva clairement modifiée. En effet, avec la généralisation des bilans sanguins standardisés automatisés, le dosage de la calcémie était devenu quasi systématique, conduisant à un diagnostic plus fréquent de l'HPTp, essentiellement à un stade où la maladie est encore asymptomatique. L'équipe de Rochester avait décrit une augmentation de l'incidence annuelle d'HPTp passant de 7,8 cas pour 100,000 en 1965, à 51,1 cas pour 100,000 en 1974. L'effet « catch-up » du début des années 70 a anticipé le diagnostic de nouveaux cas et l'incidence de l'HPTp a régressé à partir de la fin des années 70 et jusque dans les années 90 passant de 75 cas pour 100,000 à 20 cas pour 100,000 (26).

Actuellement, l'incidence annuelle est estimée à environ 4/100 000 habitants, donc peu différente de ce qu'elle fut dans les années 60. Elle augmente à partir de la 2^{ème} décennie avec un pic vers 50 ans et décline au-delà de 70 ans. Ce profil est particulièrement net chez la

femme, avec une incidence qui semble maximale au moment de la ménopause. Il n'existe cependant aucun lien démontré entre le déficit œstrogénique et le risque de développer une HPTp.

2 - Prévalence.

La prévalence de l'HPTp a été largement étudiée dans les pays scandinaves et peut être estimée grossièrement à 3/1000 en Europe. Mais, il existe une grande variabilité au sein des populations, avec une prévalence de 4,3 pour 1000 en Suède (27), de 3 pour 1000 chez les Norvégiens de moins de 75 ans (28) et de 21 pour 1000 chez finlandais de plus de 75 ans (29). Il s'agirait de la troisième endocrinopathie après le diabète sucré et les pathologies thyroïdiennes (30). En Suède, environ 3% des femmes ménopausées sont atteintes (31). L'HPTp reste une maladie rare chez les enfants et les adolescents (32). Elle est alors souvent symptomatique avec une calcémie franchement élevée.

B - PRESENTATION DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE.

L'HPTp peut être révélée dans 4 circonstances :

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

1 - HPTp asymptomatique.

Asymptomatique, l'hyperparathyroïdie peut être découverte dans le cadre du bilan d'une poly-endocrinopathie ou lors d'un dosage systématique de la calcémie. Ces cas, inconnus voici 20 ans, représentent actuellement près du tiers des hyperparathyroïdies. Parfois, il apparaîtra que la maladie est en fait rétrospectivement symptomatique puisque le patient se sentira mieux et que des manifestations passées inaperçues en pré-opératoire (altération de l'état général, une asthénie musculaire, des troubles neuro-psychiques) disparaîtront après parathyroïdectomie.

2 - L'hypercalcémie.

Le diagnostic de l'hypercalcémie est biologique. L'hypercalcémie se définit par une concentration supérieure à 105 mg/l (2,62 mmol/l), mais il existe des variations de norme selon les laboratoires. Comme nous l'avons vu précédemment, 45 % du calcium est lié aux protéines. La calcémie varie donc en fonction de la protidémie, en particulier de l'albuminémie (une élévation de l'albuminémie de 1g/l augmente la calcémie de 1mg/l). L'acidose diminue la calcémie. Pour l'interprétation de la calcémie, il est important de pratiquer un dosage simultané de la protidémie et l'hypercalcémie doit donc être confirmée par la détermination du calcium ionisé (ou libre) dans les cas d'hypoalbuminémie, d'hypovitaminose D, ou d'acidose. Les valeurs physiologiques à jeun du calcium ionisé sont comprises entre 1,15 et 1,35 mmol/l. Il y a hypercalcémie dès que la valeur dépasse 1,40 mmol/l.

Dans le cadre de l'HPTp, les autres perturbations biologiques habituellement associées à l'hypercalcémie sont :

- *L'hypophosphorémie* : La phosphorémie normale est de 25 à 45 mg/l (0,8 à 1,5 mmol/l). Cet excellent signe manque rarement si la fonction rénale est correcte. Son absence doit faire suspecter une étiologie extra parathyroïdienne.
- *L'hyperchlorémie* : C'est un excellent signe mais qui n'est retrouvé que dans un tiers des cas. L'hyperparathyroïdie est la seule cause d'hypercalcémie à s'accompagner d'une hyperchlorémie car la PTH augmente l'excrétion

tubulaire des bicarbonates. Un rapport chlore/phosphore $>3,5$ est un excellent indice d'hyperparathyroïdie.

- *L'hypercalciurie* : En régime normosodé avec apport alimentaire de 600 mg/jour de calcium, il y a hypercalciurie au-dessus de 250 mg/j chez la femme, de 300 mg chez l'homme (normale : 4 mg/j/kg poids). L'hypercalciurie peut manquer car la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium.
- *L'hyperphosphaturie* : Elle est très inconstante sauf chez les patients avec lithiases urinaires.

Bien sur le dosage de la parathormone constitue la confirmation ultime du diagnostic quand la $PTH_{(1-84)}$ est élevée ou inappropriée à l'hypercalcémie.

Les autres étiologies d'hypercalcémie, nombreuses, doivent être éliminées.

a - Sémiologie de l'hypercalcémie.

Un très grand nombre de symptômes, peu spécifiques pour la plupart, peuvent traduire une hypercalcémie:

- *Signes généraux* : asthénie générale, organique ou fonctionnelle, d'intensité variable et non liée à l'importance de l'hypercalcémie ; amaigrissement ; anorexie ;
- *Signes neuropsychiques* : céphalées, dépression, voire état mélancolique ; troubles de la mémoire ; troubles de la personnalité (psychose) ; apathie, somnolence et altération de la conscience (confusion voire coma) ;
- *Signes rénaux* : syndrome polyuro-polydipsique, lithiases rénales calciques (récidivantes, bilatérales), néphrocalcinose, voire insuffisance rénale qui constitue un risque évolutif majeur ;

- *Signes digestifs* : anorexie, constipation, nausées et vomissements, douleurs abdominales. Par le passé, n'importe quel trouble digestif était à priori évocateur d'hyperparathyroïdie. D'où l'évocation systématique de l'affection devant des épigastralgies, un reflux gastro-oesophagien, un ulcère duodénal, une poussée de pancréatite aiguë, une pancréatite chronique calcifiée ou non. Si une symptomatologie digestive constitue le signe révélateur de l'hyperparathyroïdie dans 10 % des cas, la fréquence de l'hyperparathyroïdie parmi les ulcères duodénaux reste faible : 1,5 % seulement. L'existence d'un ulcère au cours d'une hyperparathyroïdie doit faire évoquer l'hypothèse d'une NEM de type 1 avec syndrome de Zollinger-Ellison.
- *Signes cardiovasculaires* : tachycardie, hypertension artérielle, raccourcissement de l'espace QT.
- *Signes osseux* : douleurs osseuses diffuses, ostéoporose, ostéomalacie, chondrocalcinose, ostéite fibrokystique dans les formes anciennes.
- *Autres signes* : kératopathie en bande, calcification conjonctivale, prurit.

La richesse de la symptomatologie est fonction du degré de l'hypercalcémie et de sa vitesse d'installation. La tolérance est variable selon les sujets.

b - La crise aiguë hyperparathyroïdienne.

C'est un état de progression inhabituelle, avec hyperparathyroïdie sévère responsable d'une anorexie, de vomissements, d'une déshydratation, d'une dégradation de la fonction rénale et d'une altération des fonctions supérieures avec confusion voire coma. En l'absence de traitement, l'évolution est défavorable avec décès du patient.

3 - Les manifestations liées à l'hyperparathormonémie.

a - Effet sur l'os.

L'HPTp est associée à une réduction de la densité minérale osseuse, et plus particulièrement au niveau de l'os cortical (33). Les données concernant l'os spongieux sont plus difficiles à interpréter, certaines études ayant montré une diminution modeste (34, 35) alors que d'autres indiquent une préservation de la densité minérale osseuse (36, 37). Cependant, chez certains patients, la densité osseuse de l'os spongieux au niveau lombaire peut être considérablement réduite (38).

Les études indiquent par ailleurs une stabilité de la densité minérale osseuse (DMO) 10 ans après le diagnostic, chez les hommes ou chez les femmes déjà ménopausées non-opérées ou qui ne déclareraient pas leur ménopause pendant le suivi. Cependant, les femmes non-opérées qui entrent en ménopause après le diagnostic présentent une diminution de près de 10 % de leur DMO (39). Si le risque fracturaire est bien documenté pour les femmes ménopausées qui présentent une diminution de la DMO sans HPTp, les données disponibles dans l'HPTp asymptomatique ne permettent pas de conclure à l'existence d'un risque accru de fracture. Chez les patients hyperparathyroïdiens, des modifications de la géométrie osseuse diminueraient le risque fracturaire, mais l'os cortical semblerait être cependant plus à risque. Ces données supportent l'idée d'une évaluation régulière de la DMO chez les patients hyperparathyroïdiens qui ne souhaitent pas être opérés.

b - Effet sur les reins.

Le rein est l'organe central de la régulation la calcémie. Comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations biochimiques de l'hyperparathyroïdie primaire au niveau rénal incluent une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium ionisé, une diminution de la réabsorption de phosphore et de bicarbonate et une hypercalciurie. La parathyroïdectomie restaure rapidement ces anomalies.

Les manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire sont les lithiases rénales qui sont communes, et la néphrocalcinose, moins fréquente et qui peut survenir en l'absence de lithiase.

➤ Rappels physiopathologiques

Sur 24 heures, la filtration du plasma dans les glomérules rénaux de l'homme est d'environ 180 litres. Dans le plasma, la calcémie filtrable représente environ 55 % de la calcémie totale (47 % de calcium ionisé et 8 % de calcium complexé aux anions phosphate, citrate et bicarbonate), soit environ 1,5 mmol/l. Ainsi, environ 270 mmoles (1,5 mmol/l x 180 l/j ou 9000 mg) sont filtrés quotidiennement et de cette quantité 0,5 à 3 % seulement apparaissent dans l'urine.

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, l'augmentation de la PTH stimule la réabsorption tubulaire du Ca. Mais lorsque la capacité de réabsorption rénale est dépassée par le niveau de calcium urinaire associée à l'inhibition de la réabsorption liée à l'activation du récepteur sensible au calcium, l'hypercalciurie apparaît.

Le phosphate est présent dans le sang (pH 7,4) à 80 % sous forme HPO_4^{2-} et presque exclusivement sous forme d' HPO_4^- dans les urines. Environ 170 mmoles de phosphate sont filtrées par jour au niveau du glomérule et 80 à 95 % de cette quantité sont réabsorbés quotidiennement (principalement par le tube proximal) ; autrement dit, 8,5 à 34 mmoles de phosphates sont excrétées par 24 heures. Contrairement au calcium, la PTH stimule l'élimination du phosphate, alors que, comme pour le calcium, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diminue l'excrétion du phosphate et la calcitonine l'augmente. Ainsi dans l'hyperparathyroïdie primaire, l'élévation de la PTH diminue la réabsorption tubulaire de phosphate, induisant une concentration sérique de phosphore dans la zone normale basse ou une véritable hypophosphorémie. La parathyroïdectomie normalise rapidement la phosphorémie.

➤ La lithiase rénale

La principale manifestation clinique rénale de l'hyperparathyroïdie primaire est la lithiase rénale. Actuellement, sa prévalence est inférieure à 20 %, bien moins que par le passé (50 %). Il est cependant indiqué de rechercher une hyperparathyroïdie primaire chez tout patient atteint de lithiase calcique, en particulier si elle était bilatérale ou si elle venait à récidiver. Ces calculs sont généralement de nature phosphocalcique plus qu'oxalocalcique. Contrairement à la lithiase rénale idiopathique qui affecte essentiellement les hommes, les lithiases rénales en rapport avec l'hyperparathyroïdie primaire touchent en nombre égal les

deux sexes. L'hypercalciurie et l'alcalinisation des urines par la diminution de la réabsorption de bicarbonate sont les éléments déterminants du risque de lithiase. A l'inverse, toute hypercalciurie s'accompagne d'une hyperdiurèse qui tend à diluer les urines. Il n'existe donc pas de corrélation significative entre la calciurie et le risque lithiasique. Toutefois, après parathyroïdectomie, le taux de récurrence des lithiases chute systématiquement.(40)

➤ La néphrocalcinose

Il s'agit d'un terme introduit dans le langage médical au début des années trente par Albright F. et qui désigne une affection rénale caractérisée par des précipitations diffuses de calcium dans le parenchyme rénal. L'examen radiologique la révèle souvent en objectivant une densité anormale du parenchyme rénal, en particulier des pyramides. Toutefois, l'hyperparathyroïdie n'est qu'une des nombreuses étiologies de la néphrocalcinose. Parmi celles-ci, on trouve les malformations rénales, les traumatismes, les néphrites interstitielles, les acidoses tubulaires rénales, l'intoxication par la vitamine D, la sarcoïdose et l'hyperoxalurie.

La néphrocalcinose peut s'installer seule ou en présence de lithiases urinaires. L'évolution se fait à long terme vers l'insuffisance rénale et la parathyroïdectomie n'a que peu d'effet sur l'évolution de la néphrocalcinose.

➤ L'insuffisance rénale

Une réduction du taux de filtration glomérulaire est peu fréquente chez les patients avec une hyperparathyroïdie primaire. Quand elle est présente, elle est souvent la conséquence de lithiases, d'une néphrocalcinose, d'une hypercalcémie sévère ou d'une maladie associée. Une insuffisance rénale aiguë est responsable d'une élévation de la calcémie. Dans cette situation, l'hypercalcémie est souvent accompagnée d'une déplétion sodée et d'une élévation importante de la réabsorption rénale de calcium. Une réplétion sodée corrige généralement le débit de filtration. La parathyroïdectomie n'améliore pas la fonction rénale, avec souvent une dégradation supplémentaire de la fonction rénale après chirurgie.

c - Effets sur le système cardiovasculaire.

La compréhension des manifestations cardiovasculaires de l'hyperparathyroïdie primaire demeure incomplète. Les modifications de la calcémie ont des effets sur la fonction cardiovasculaire. Ainsi l'hypercalcémie a été associée avec l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, des troubles du rythme cardiaque et des calcifications du myocarde, des valves cardiaques et des artères coronaires. La parathormone elle-même a une action chronotrope positive et inotrope positive sur le cœur (41) et l'élévation de la PTH a été associée au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

Les données de la littérature indiquent une relation avec la sévérité de la maladie. En effet, pendant de nombreuses années, il a été acquis que les patients hyperparathyroïdiens étaient à haut risque de décès par atteinte cardiovasculaire (42,43), essentiellement dans de larges séries suédoises. Ce risque persistait après parathyroïdectomie. Par la suite, des études ont retrouvé que ces décès prématurés d'origine cardiovasculaire étaient moins fréquents chez les hyperparathyroïdiens avec des élévations plus modestes de la calcémie (44). Les résultats des études scandinaves reflètent principalement des hyperparathyroïdies diagnostiquées avant l'introduction des dosages automatisés de la calcémie, avec probablement des maladies plus sévères et plus symptomatiques que les patients de l'étude de Wermers et coll qui sont pour la plupart asymptomatiques. Cette conclusion est cependant contredite par les données récentes d'études européennes qui suggèrent que les hypercalcémies même modérées sont associées à des maladies ou décès cardiovasculaires précoces (45)

Il n'y a que peu de données concernant l'incidence d'anomalies cardiovasculaires chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie asymptomatique. L'hypertension est fréquemment associée à l'HPTp asymptomatique. Mais cette association est remise en question par l'absence d'amélioration des chiffres de la tension après parathyroïdectomie (46).

Il n'est donc toujours pas possible de répondre à ces questions : l'hyperparathyroïdie est-elle la cause de ces anomalies et sont-elles réversibles après parathyroïdectomie ?

d - Effets neuro-musculaires

L'hyperparathyroïdie primaire est classiquement associée à un syndrome neuro-musculaire qui associe une diminution de la tolérance à l'effort, une faiblesse musculaire proximale symétrique. Ce syndrome n'est que rarement rencontré dans nos régions, mais les patients se plaignent fréquemment de paresthésies et de crampes musculaires.

Les anomalies neuro-psychiatriques de l'hyperparathyroïdie primaire ne sont, également, pas très bien caractérisées. Peuvent se rencontrer, une thymie dépressive, des difficultés de concentration, une anxiété ou une irritabilité. Il est habituellement admis que ces manifestations soient améliorées par la parathyroïdectomie. Certains assurent que même les patients dits asymptomatiques, traités chirurgicalement, présenteraient une amélioration de leur état général qui fait penser qu'ils auraient en fait négligé ces symptômes. Pour d'autres, des études restent nécessaires pour préciser la réalité de cette association et pour trouver les outils permettant de quantifier avec précision ces éléments en pré- et postopératoire.

Dans ces conditions, les patients doivent être avertis que la correction de l'hypercalcémie obtenue après chirurgie ne sera pas obligatoirement suivie d'une amélioration de l'ensemble de leurs symptômes.

C - PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE.

1 - Les recommandations.

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïde primaire. La décision de la chirurgie repose sur un diagnostic certain d'HPTp et sur des critères encore discutés. En 1990, lors d'une conférence de consensus du National Institute of Health étaient définis les critères indiquant une prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie (2).

Une parathyroïdectomie était indiquée dès que :

- *La calcémie* dépassait 120 mg/l (3 mmol/l) ;
- *La calciurie* dépassait 400 mg/24h (10 mmol/24h) ;
- *Des lithiases rénales* étaient visualisées à la radiographie ;
- *La clairance de la créatinine* était réduite de 30% (avec altération inexpliquée de la fonction rénale) ;
- *Le Z score* (fémoral ou lombaire) était inférieur à -2 DS,
- *L'âge* était inférieur à 50 ans,
- *Des manifestations cliniques d'hyperparathyroïdie* étaient présentes ;
- *Et devant une incapacité ou le refus du patient d'un suivi médical prolongé.*

Depuis la réunion de 1990, des études ont précisé l'évolution et le pronostic des patients présentant une HPTp, traités chirurgicalement ou surveillés médicalement (39). Même si les données disponibles suggèrent que la maladie est stable chez la plupart des patients, la majorité des études montrent également que la cure chirurgicale de l'HPTp, qu'elle soit symptomatique ou non, permettrait d'améliorer significativement et durablement un grand nombre de symptômes liés à l'hyperparathyroïdie, en particulier la densité osseuse et les signes neuro-cognitifs. Cette meilleure connaissance de l'histoire naturelle de cette pathologie associée à l'amélioration des techniques d'imagerie et au développement de la chirurgie mini-invasive a conduit à s'interroger davantage sur la validité des recommandations américaines de 1990, certains experts pensant qu'elles sont trop restrictives et conduisent à priver un nombre significatif de patients des bénéfices de la parathyroïdectomie. Aussi, Utiger suggère qu'en puissance tous les patients avec diagnostic établi d'hyperparathyroïdie primaire devraient être traités chirurgicalement (47).

Aussi, des modifications des conclusions de la conférence de consensus de 1990 ont été proposées lors du « *Workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism : a perspective for the 21th century* » qui s'est tenu les 8 et 9 avril 2002 au NIDDKD (National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) à Bethesda (3).

Les experts proposent à présent une prise en charge chirurgicale de l'HPTp asymptomatique pour :

- *une calcémie* dépassant de 10 mg/l (0,25mmol/l) la normale,
- *un T-score* < -2,5 DS, quelque soit le site étudié (vertébral, col fémoral, 1/3 distal du radius),
- *un âge* < 50 ans.

On remarque donc que :

- La valeur maximale de la calcémie est abaissée à 115 mg/l en moyenne.
- Les experts ont tenu à remplacer le *Z-score* par le *T-score* pour se mettre en conformité avec la définition OMS des différents niveaux de la minéralisation osseuse. Un *T-score* < -2,5 DS correspond à l'ostéoporose.
- Chez les patients apparemment asymptomatiques, la chirurgie reste recommandée pour les plus jeunes (< 50 ans) en raison d'un risque opératoire faible et d'une durée d'exposition à la maladie qui peut être très longue. De plus, la difficulté de maintenir un suivi sur le long terme et le surcoût d'un suivi médical prolongé par rapport à une hospitalisation traditionnelle pour parathyroïdectomie sont d'autres arguments indiquant la chirurgie. De plus, dans l'étude de Silverberg SJ., les patients de moins de 50 ans, qu'ils aient ou non un critère indiquant la chirurgie à l'inclusion, ont un risque significativement plus important d'avoir sur les 10 années de suivi un nouveau critère d'indication opératoire (39). Chez les patients apparemment asymptomatiques, mais plus âgés, la chirurgie est réservée à ceux qui présenteront une progression ou un symptôme de la maladie. La progression peut se définir par une diminution de la densité minérale osseuse, une calcémie qui dépasse 115 mg/l ...
- La valeur de la *calciurie* n'est plus déterminante, car elle ne serait pas, d'après les experts, prédictive du risque de lithiase rénale. Cependant, sa détermination reste nécessaire pour le diagnostic positif, afin de ne pas méconnaître une hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne pour laquelle la chirurgie n'est pas indiquée.

- De même, la valeur de la *clairance de la créatinine* n'est plus prise en compte, le dosage n'étant pas suffisamment reproductible. Sa détermination peut être indiquée si la créatininémie est supérieure à la normale à plusieurs reprises.
- En raison de la difficulté à être évalués de façon objective, les paramètres neuromusculaires ne sont pas pris en compte. Mais, pour certains ces manifestations devraient l'être car des études indiquent qu'ils seraient améliorés par la cure chirurgicale de l'HPTp (48).
- L'existence de pathologies associées (HTA, intolérance au glucose, obésité...) ne constitue pas une indication opératoire, car le risque de mortalité cardiovasculaire n'a pas été suffisamment évalué pour les patients asymptomatiques.

Le meilleur traitement pour les patients totalement asymptomatiques est encore un sujet de controverse. Si ce groupe ne requiert en aucun cas une chirurgie en urgence, une surveillance régulière est indiquée pour se prémunir d'une éventuelle progression. Des modifications dans la modalité de surveillance des patients non-opérés ont été apportées. Ne sont plus recommandées : la calciurie des 24 h et la réalisation d'une échographie et d'une radiographie abdominale annuellement. Il est conseillé de contrôler :

- la *calcémie* / 6 mois,
- la *créatininémie* / an (avec détermination de la clairance de la créatinine si nécessaire),
- la *DMO* / an aux 3 sites (fémoral, lombaire, cubital) en raison de l'absence de facteurs prédictifs de la perte de DMO (sauf peut-être l'entrée en ménopause) chez les patients non opérés.

Cette surveillance se justifie par l'existence d'une progression de la maladie chez 27% des patients asymptomatiques non-opérés dans la cohorte de Silverberg SJ. (39) et 26% dans l'étude prospective de Scholz DA. (49). Il n'existe malheureusement pas de facteurs qui puissent prédire l'aggravation de la maladie.

Enfin, l'intervention chirurgicale est généralement indiquée pour tous les patients avec la preuve biochimique d'hyperparathyroïdie primaire et des symptômes ou signes de la maladie clairement définis et documentés.

2 - La chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire non-familiale.

Depuis la première parathyroïdectomie (sous anesthésie locale) en 1925, la cervicotomie transverse bilatérale, sous anesthésie générale, était la méthode de référence.

a - La cervicotomie transverse bilatérale.

Le traitement chirurgical classique de l'hyperparathyroïdie correspond à une exploration complète de la région cervicale et médiastinale supérieure par cervicotomie transverse bilatérale. L'exploration est fondée sur l'anatomie et l'évolution embryonnaire des glandes qui doivent être recherchées successivement, d'abord dans leurs sites orthotopiques, puis dans leurs aires de migrations potentielles, embryologiques ou secondairement acquises du fait de la pathologie tumorale (50). Cette recherche minutieuse permet de réaliser un bilan lésionnel parathyroïdien et l'exérèse de la ou des lésions responsables de l'hypersécrétion de parathormone. Bien que la plupart des adénomes soient identifiés dans des régions proches de leur position attendue (les quatre pôles de la glande thyroïde), beaucoup ne le sont pas. Dans de telles situations, l'expérience et la compétence permettent de localiser la glande parathyroïdienne ectopique. Dans ces conditions, un chirurgien expérimenté obtient un taux de succès de plus de 95 %.

Avec les années et dans le but de limiter le taux d'échec des parathyroïdectomies, un grand nombre de méthodes d'imagerie a été développé. Celles-ci sont utilisées seules ou en combinaison pour la détermination d'une localisation préopératoire efficace des glandes pathologiques. La disponibilité et la sensibilité de la scintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI ont amené certains médecins à proposer une chirurgie parathyroïdienne limitée au côté de la prise du traceur.

b - La chirurgie mini-invasive.

L'abord sélectif a été introduit en 1982 par Pyrtek L.J. Il réalisa 9 parathyroïdectomies avec une exploration unilatérale, du côté de la glande préalablement localisée par échographie (51). Cet abord, bien que sélectif, n'était pas réellement mini-invasif puisqu'il nécessitait une incision verticale le long du bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien (cf. figure n°5).

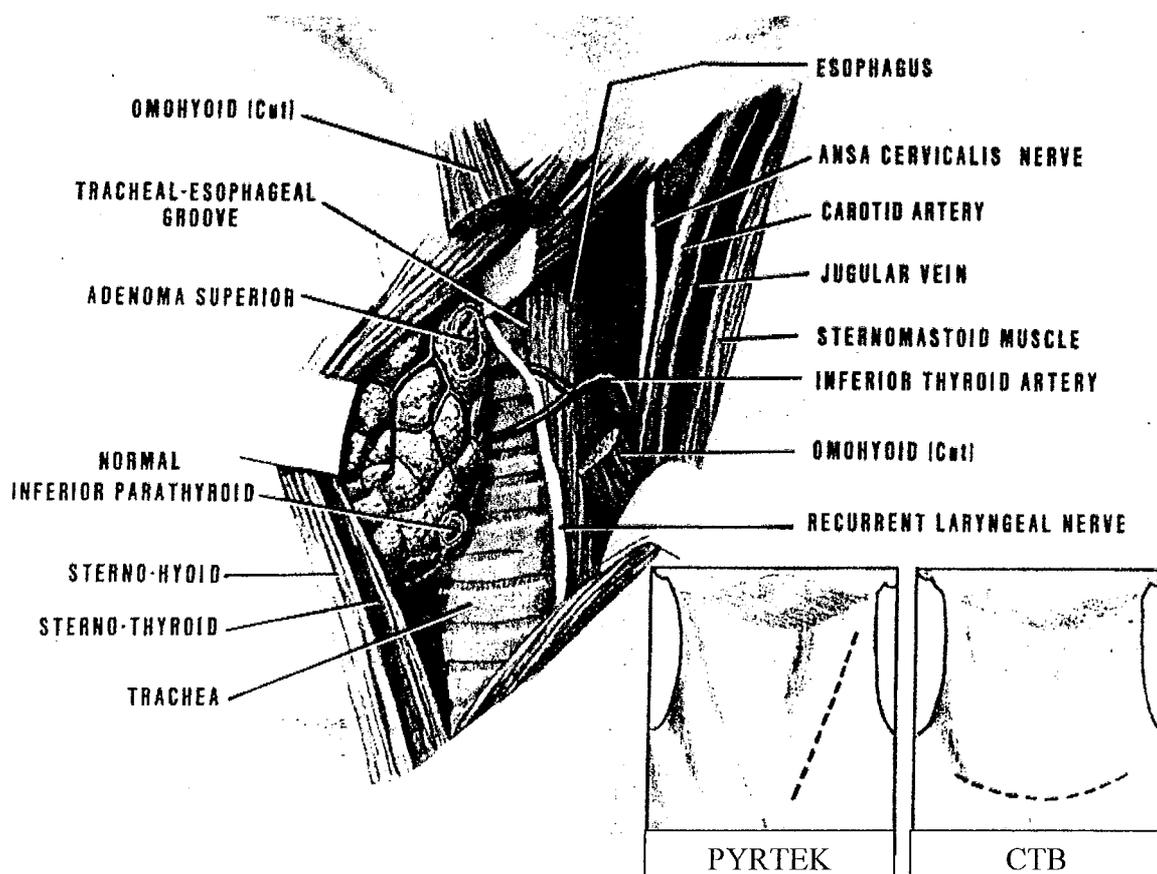


Figure n°5 : L'abord unilatéral selon Pyrtek.

(D'après Pyrtek LJ et al. *Am J Surg.* 1983;145(4):503-507)

Il fallut attendre 13 ans pour voir apparaître une véritable chirurgie mini-invasive, ne nécessitant qu'une incision horizontale de moins de 2 cm. Gagner, chirurgien à Cleveland, fut le premier à décrire une parathyroïdectomie endoscopique. Dans une lettre publiée en 1996 dans le « *British Journal Of Surgery* » (52), il décrit l'histoire d'un patient de 37 ans admis pour pancréatite aiguë. La calcémie de ce patient était de 3 mmol/l (normale 2,1-2,6) avec une parathormonémie inadaptée à 10,2 pmol/l (normale 2,4-14,6). L'échographie cervicale était normale, mais la scintigraphie au ^{99m}Tc MIBI objectiva une prise pathologique du capteur en regard des 4 parathyroïdes. Le 28/11/95, il y a tout juste 8 ans, il réalisa une parathyroïdectomie endoscopique subtotale par abord cervical antérieur à l'aide de 4 trocarts de 5 mm. L'intervention dura 5 heures. Le patient présenta un emphysème sous-cutané s'étendant des pommettes jusqu'au scrotum, résolutif en 3 jours. Il put quitter l'hôpital au 4^{ème} jour post-opératoire. La vidéo-chirurgie parathyroïdienne était née. Cette nouvelle venue dans la famille grandissante des techniques chirurgicales de l'hyperparathyroïdie primaire, renforçait le camp des défenseurs d'une parathyroïdectomie mini-invasive.

Par la suite, d'autres groupes ont développé différentes techniques endoscopiques ou vidéo-assistées. La plupart de ces techniques proposent une incision médiane, au-dessus de la fourchette sternale.

La technique utilisée par l'équipe du CHU de Nancy est une des combinaisons possibles entre la chirurgie mini-invasive par abord latéral et la chirurgie vidéo-assistée (cf. patients et méthodes).

La parathyroïdectomie pour l'hyperparathyroïdie primaire a donc subi un glissement depuis la cervicotomie transverse à ciel ouvert vers des actes dits moins invasifs. Ces nouvelles techniques sont basées à la fois sur une localisation préopératoire certaine d'un adénome unique et sur une confirmation per-opératoire de l'ablation de la totalité du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel à l'aide du dosage per-opératoire rapide de la PTH (qPTH : quick parathyroid hormone).

3 - L'imagerie parathyroïdienne préopératoire.

« La seule localisation utile avant une première chirurgie pour hyperparathyroïdie primaire est la localisation d'un chirurgien expérimenté ». Cette phrase d'introduction de l'exposé sur l'imagerie parathyroïdienne du Pr Doppman JP. lors du NIH Workshop on primary hyperparathyroidism de 1990 résume l'intérêt dévolu aux imageries préopératoires avant 1990. La sensibilité et la spécificité de la combinaison échographie et scintigraphie parathyroïdiennes ont radicalement transformé l'intérêt porté à ces moyens diagnostiques préopératoires.

a - L'échographie parathyroïdienne.

Les parathyroïdes normales ne sont pas visibles en échographie. Les hypertrophies parathyroïdiennes (adénomes ou hyperplasie) se traduisent par une image ovalaire solide hypoéchogène.

L'échographie est la technique à la fois la moins invasive et la moins coûteuse pour repérer les glandes parathyroïdes anormales. Elle est réalisée à l'aide de sondes linéaires de haute fréquence (7,5 à 10 MHz), 7,5 MHz étant la fréquence optimale compte tenu de la

nécessité d'obtenir une profondeur d'exploration de 3 à 4 cm. Chez les patients obèses avec un cou court ou présentant un goitre, les sondes de 5 à 7 MHz peuvent être utilisées. L'examen, précédé d'un palpation cervicale, s'effectue sur un patient en décubitus dorsal, tête en hyperextension et doit comprendre l'exploration de la région thyroïdienne, du cou et du médiastin supérieur. L'échographie est réalisée dans les plans axial et longitudinal. Les parathyroïdes normales ne sont pas visibles en échographie. Ceci est lié à leur taille réduite et à leur échostructure proche de celle de la thyroïde avec laquelle elles se confondent.

L'échographie recherchera des anomalies parathyroïdiennes dans les repères anatomiques des glandes parathyroïdes : angles postéro-médiaux des lobes thyroïdiens, muscle long du cou, artère thyroïdienne inférieure, nerfs récurrents. L'examen de l'ensemble de la région cervicale permet la recherche d'éventuelles glandes ectopiques. La recherche de glandes parathyroïdes dans la région para-trachéale ou para-œsophagienne est difficile, il faut alors positionner la sonde latéralement, en tournant la tête du patient du côté opposé. Pour découvrir les hypertrophies parathyroïdiennes en situation thymiques, il faut demander au patient d'avaler, objectivant ainsi leur mobilité avec la déglutition. Le Doppler couleur est parfois utile compte tenu du caractère hypervascularisé des adénomes parathyroïdiens. Il peut permettre de différencier une lésion parathyroïdienne d'un nodule thyroïdien postérieur. La vascularisation d'une glande hypertrophique est cependant variable. L'échographie ne permet pas d'explorer correctement le médiastin antérieur où peuvent se localiser des parathyroïdes inférieures ectopiques.

b - La scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc -MIBI.

Le technetium-99m methoxy-isobutyl-isonitril est un nouveau traceur radiopharmaceutique qui a été introduit pour l'imagerie parathyroïdienne durant les dix dernières années.

La captation parathyroïdienne du ^{99m}Tc -MIBI fut initialement décrit par Coakley en 1989 (53). Ce complexe cationique lipophile fut développé comme alternative au thallium-201 pour l'imagerie myocardique. Comme le thallium-201 était également utilisé pour l'imagerie parathyroïdienne, le ^{99m}Tc -MIBI fut évalué dans cette indication. Le ^{99m}Tc est plus facilement détectable par les gamma-caméras, comparativement au thallium-201 et il délivre moins de radiation aux patients.

La fixation intense par la thyroïde du ^{99m}Tc -MIBI constituait un obstacle majeur pour la visualisation des glandes parathyroïdiennes. De nombreuses techniques ont alors été développées pour distinguer la captation parathyroïdienne et thyroïdienne. Toutes dérivent de deux techniques de base : la méthode soustractive et la méthode comparative.

Pour la *scintigraphie soustractive*, le ^{99m}Tc -MIBI est utilisé de façon combinée avec un second traceur capté spécifiquement par la thyroïde : l'iode 123 ou le ^{99m}Tc libre. Deux scintigraphies de l'aire cervicale sont enregistrées, soit simultanément soit successivement, l'une montrant la captation du ^{99m}Tc -MIBI par la thyroïde et par la (les) parathyroïde(s) hyperactive(s), l'autre la captation du second traceur par la thyroïde uniquement. A l'aide d'un programme informatique, l'image thyroïdienne est soustraite de la première, faisant apparaître sur une troisième image, la fixation parathyroïdienne pathologique.

La technique de la *scintigraphie comparative* est basée sur le wash-out glandulaire du ^{99m}Tc -MIBI. En effet, son élimination thyroïdienne est statistiquement plus rapide que celle des parathyroïdes. Il sera donc réalisé deux scintigraphies, une précoce (de 15 à 30 minutes après l'injection intra veineuse) et une tardive (de 120 à 150 minutes après l'injection). Si une fixation est toujours visible sur l'image tardive, elle doit correspondre théoriquement à une captation du traceur par du tissu parathyroïdien. Le recours à un seul traceur et la simplicité (relative) de la comparaison de deux images enregistrées en deux temps ont contribué à l'essor de cette technique. Il s'agit d'ailleurs de la méthode utilisée dans le service de médecine nucléaire du CHU Brabois par Monsieur le Docteur Jean-Claude Mayer.

4 - La mesure de la PTH per-opérateur.

Elle préviendrait les échecs de la chirurgie mini-invasive liés aux atteintes multi-glandulaires.

Comme nous l'avons vu précédemment, dans le plasma, la PTH circulante correspond à un mélange d'hormone intacte et de fragments provenant de la protéolyse de la molécule entière, soit sécrétés par les cellules parathyroïdiennes ou résultant du métabolisme périphérique de la PTH_{1-84} .

Le premier dosage immuno-radiométrique de la PTH humaine fut réalisé en 1963 par Berson et Yalow. Le principe était basé sur l'utilisation d'un seul anticorps dirigé contre des épitopes des régions N ou C-terminales et ne permettait donc pas une détermination du taux de la PTH intacte. Il fallut attendre 1987, pour que Nussbaum mette au point un dosage suffisamment sensible et plus spécifique de la PTH₁₋₈₄ par méthode immuno-radiométrique (IRMA) utilisant 2 anticorps, le premier spécifique de la région amino-terminale 1-34 et le second de la portion carboxy-terminale 39-84 de la PTH. Avec cette technique, les valeurs normales de la parathormonémie furent significativement revues à la baisse. C'est avec des modifications de ce dosage (durée et température d'incubation...), qu'en 1988, l'équipe de Nussbaum publia le premier article relatant des parathyroïdectomies (13 patients) par abord unilatéral avec dosage per-opératoire de la PTH intacte (54). Les valeurs normales de ce dosage étaient de 12 à 65 pg/ml et la technique permettait une détermination du taux de PTH en 15 à 30 minutes maximum. Le premier nom donné à ce dosage rapide de la PTH₁₋₈₄ fut « on-line PTH assay ».

Ultérieurement, de nombreuses améliorations de cette technique de base, ont mené au dosage utilisé dans notre étude par Madame le Docteur Nicole Lemau de Talance du Laboratoire D'Explorations Fonctionnelles Métaboliques & Endocriniennes de Monsieur le Professeur C. Burllet. En particulier, le dosage rapide commercialisé par Nichols Institute Diagnostics utilise des marqueurs chémiluminescents qui permettent de se libérer des contraintes de la radioprotection et de réaliser le dosage à proximité du champ opératoire.

2^{EME} PARTIE

L'ETUDE

Une étude prospective, non randomisée, non contrôlée, a été menée entre juin 2000 et décembre 2002 dans le service de Chirurgie Générale et Digestive de Monsieur le Professeur P. Boissel.

I – PATIENTS ET METHODES.

A - CRITERES D'EXCLUSION ET D'INCLUSION.

Durant cette période, 87 patients ont été adressés pour parathyroïdectomie. Nous avons exclu de cette étude les patients opérés :

- Pour hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale (n = 5) ;
- Les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire familiale liée à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM, n = 2) ;
- Les interventions pour récurrence d'hyperparathyroïdie primaire de patients opérés avant le 16/06/2000 (n = 6 dont une patiente atteinte d'une NEM de type 1 et une patiente d'un carcinome parathyroïdien métastasé) ;
- A également été exclu, un patient aux antécédents familiaux faisant suspecter une pathologie familiale, pour lequel l'imagerie pré-opératoire indiquait une atteinte des 4 glandes. L'histologie devait confirmer l'hyperplasie diffuse. La recherche génétique est en cours.

B - TECHNIQUES OPERATOIRES.

L'ensemble des opérations a été réalisé soit par Monsieur le Professeur L. Bresler, soit par Monsieur le Docteur L. Brunaud.

1 - Cervicotomie transverse classique.

L'incision cutanée est basse, à deux travers de doigts au-dessus du manubrium sternal, et longue, débordant latéralement sur le relief des muscles sterno-cléido-mastoldiens. Les muscles peauciers du cou sont incisés. L'ouverture de la loge thyroïdienne sur la ligne médiane permet de libérer sur une grande hauteur, du cartilage thyroïde en haut jusqu'au manubrium en bas. Comme nous l'avons dit plus avant, l'exploration est fondée sur l'anatomie et l'évolution embryologique des glandes, qui doivent être recherchées successivement, d'abord dans leurs sites orthotopiques, puis dans leurs aires de migrations potentielles, embryologiques ou secondairement acquises du fait de la pathologie tumorale (50). Cette recherche minutieuse permet de réaliser un bilan lésionnel parathyroïdien et l'exérèse de la ou des lésions responsables de l'hypersécrétion de parathormone (pour plus de détails sur la mobilisation de l'axe cervical et sur l'exploration des quatre gîtes parathyroïdiens cf. référence 1).

Une étude extemporanée des prélèvements est indispensable durant l'opération et doit répondre aux questions suivantes : les tissus prélevés correspondent-ils bien à du tissu parathyroïdien ? Ce tissu est-il normal ou anormal ? Sommes-nous en présence d'un adénome, d'une hyperplasie ou d'un carcinome ?

En fin d'intervention, un Redon est placé dans la loge d'exérèse et la fermeture est effectuée plan par plan par un surjet intradermique.

2 - Parathyroïdectomie mini-invasive vidéo-assistée.

Les critères d'inclusion dans le groupe parathyroïdectomie vidéo-assistée étaient :

- hyperparathyroïdie primaire sporadique
- absence d'antécédent de chirurgie cervicale ou de radiothérapie cervicale
- absence de nodules ou de goitre multi-hétéronodulaire en échographie
- imagerie préopératoire en faveur de l'atteinte d'une seule glande

Cette technique de parathyroïdectomie vidéo-assistée par un abord latéro-cervical permet l'accès aux gîtes parathyroïdiens homolatéraux en passant en arrière de la sangle des muscles pré thyroïdiens.

Le matériel endoscopique utilisé comprend :

- un trocart de 10 mm,
- une optique à 0° de 8 mm,
- deux trocarts de 2 mm
- et une série d'instruments : pinces, une paire de ciseaux et une canule d'aspiration...

Le patient, sous anesthésie générale, est installé en décubitus dorsal sans hyperextension de la tête afin d'éviter la mise en tension des muscles sterno-cléïdo-mastoïdiens (SCM) et des muscles préthyroïdiens (cf. photo n° 1). La première partie de l'intervention est menée par voie ouverte. Une incision transversale, de 10 mm, légèrement oblique vers le haut et en dehors, est faite sur le bord antérieur du SCM deux travers de doigt au-dessus du relief claviculaire du côté où l'adénome a été localisé (photo n° 2).



Photo n°1 : L'installation du patient.

Photo n°2 : L'incision.

Après l'hémostase du plan sous-cutané et section du peaucier du cou, le bord antérieur du SCM est libéré du dédoublement de l'aponévrose cervicale superficielle. La dissection est poursuivie à ciel ouvert vers le plan pré-vertébral.

Les repères sont, en dehors la veine jugulaire interne (—▶) et plus profondément la carotide primitive (—▶), en dedans le bord postérieur de la sangle des muscles préthyroïdiens, en haut et en dehors le muscle omo-hyoïdien (cf. photo n°3). Un espace se clive très facilement par simple dissociation aux ciseaux (cf. photo n°4). Il permet d'accéder à la face postérieure du lobe thyroïdien de la même façon que par cervicotomie transverse classique.

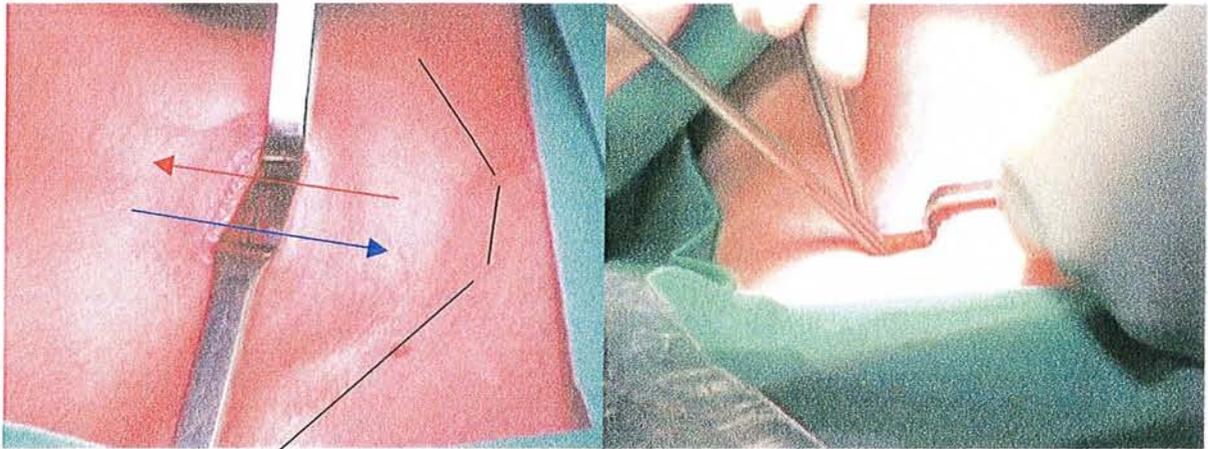


Figure n°3 : Les repères vasculaires.

Figures n°4 : La dissection aux ciseaux.

Deux trocarts de 2 mm sont mis en place (cf. photo n°5). Ils sont disposés au ras du bord antérieur du SCM, l'un près de l'insertion sternale du muscle, l'autre deux travers de doigt (environ 4 cm) au-dessus de l'incision principale. Le trajet transpariétal de ces trocarts est fait de dedans en dehors, au travers de l'incision principale, à l'aide d'une alène de drain de Redon qui sert de tige guide aux trocarts. Fixés à la paroi par un fil, ces deux trocarts accueilleront les différents instruments endoscopiques de dissection. Par l'incision principale, un troisième trocart de 10 mm est installé. Solidarisé à la paroi par un fil, il accueille l'optique et l'insufflation de CO₂ (cf. photo n°6).

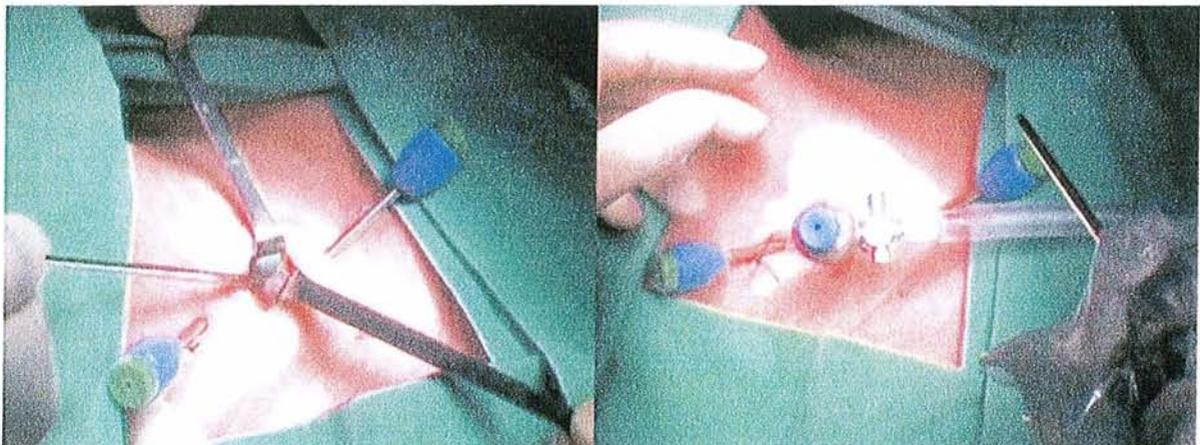


Photo n°5 : Les trocarts de manipulation.

Photo n°6 : Le trocart central de 10 mm.

L'exploration vidéo-assistée de tous les éléments anatomiques de la région et des gâtes parathyroïdiens peut alors débiter. Une fois l'adénome parathyroïdien identifié, il est progressivement libéré des structures anatomiques adjacentes jusqu'au niveau de son pédicule qui est isolé. L'hémostase de son pédicule est réalisée par électrocoagulation. La séquence vidéo-assistée de l'intervention est alors terminée. Le trocart central est retiré et l'intervention est poursuivie à ciel ouvert au travers de l'incision principale. L'adénome est directement extrait du cou par l'incision principale. Celle-ci est refermée par un surjet sous-cutané. Les deux orifices des trocarts de 2,5 mm sont clos par simple application cutanée d'un Stéristrip®.

C - DOSAGE DE LA PARATHORMONE PER-OPERATOIRE.

La réussite de la résection chirurgicale est confirmée par une diminution de 50% ou plus de la parathormonémie per-opératoire, comparativement à la valeur la plus élevée avant l'excision. Les prélèvements veineux sont réalisés à l'induction de l'anesthésie, à l'incision cutanée, à la mobilisation de la glande hypertrophiée, au clampage du pédicule vasculaire puis aux temps T+10 minutes et T+ 20 minutes après l'exérèse de l'adénome. Aucun effort n'a été effectué pour visualiser les glandes parathyroïdes controlatérales si le dosage per-opératoire indiquait une diminution significative de la PTH.

➤ LA TROUSSE « QUICK-INTRAOPERATIVE™ INTACT PTH » DE NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS.

Ce kit permet la mesure quantitative *in vitro* des taux de parathormone humaine dans le plasma sur EDTA. Ce dosage immunométrique par chimiluminescence utilise un premier anticorps polyclonal de chèvre anti-PTH marqué par un marqueur chimiluminescent et un second anticorps polyclonal de chèvre anti-PTH, immobilisé sur une bille de polystyrène (cf. figure n°6a). Nichols Institute Diagnostics utilise des esters d'acridinium comme marqueurs chimiluminescents. Lorsqu'ils sont oxydés, ces esters émettent une lumière bleue (d'une longueur d'émission de 420-430 nm) (cf. figure n°6b).

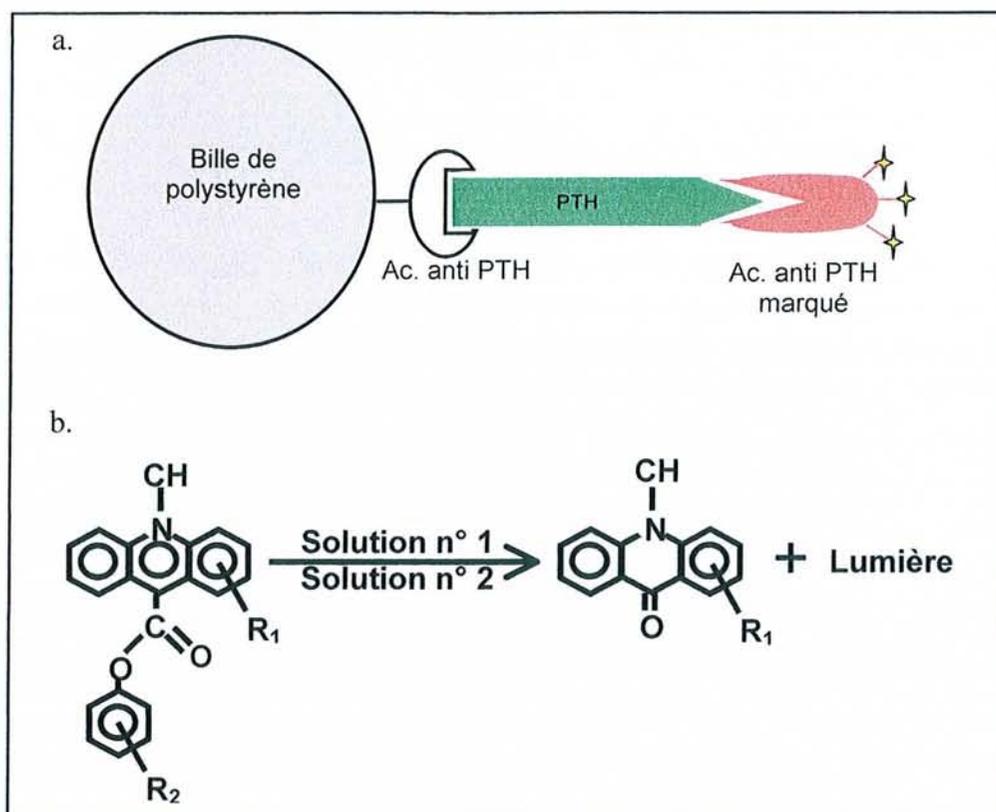


Figure n°6 : La méthode Sandwich (a) et la réaction de chémiluminescence.

L'oxydation s'effectue en deux temps et est automatisée. L'appareil à utiliser est un luminomètre (QuiCk-PakTM Quantifier). La solution d'oxydation n°1 contient du peroxyde d'hydrogène en milieu acide et la solution n°2 contient de l'hydroxyde de sodium. Le produit oxydé est dans un état excité, instable et le retour à l'état stable se traduit par une émission de lumière mesurée pendant 2 secondes et exprimée par le luminomètre en unités relatives de lumière (RLU, pour relative light units).

Le technicien présent dans la salle opératoire, réalise avant le début de l'intervention le contrôle des performances de l'appareil et effectue une courbe de calibration. Un aliquot (200 µl) du plasma sur EDTA prélevé en per-opératoire est déposé dans un tube à essai. On ajoute 100µl de la solution d'anticorps marqué et dans un second temps une bille recouverte d'anticorps. Les deux anticorps polyclonaux se lient à la PTH de l'échantillon pour former un complexe type « sandwich ». Cette réaction s'effectue lors d'une incubation de 7 minutes à 45°C sous agitation dans le QuiCk-Pak Kinetic Enhancer. On élimine l'anticorps marqué non-lié par aspiration suivie d'un lavage. Ensuite, les tubes contenant les billes sont placés dans le luminomètre (QuiCk-PakTM Quantifier) qui injecte automatiquement les solutions de déclenchement n° 1 et n° 2, initialisant la réaction de chimiluminescence. La lumière est

quantifiée par le QuiCk-Pak™ Quantifier (ou le luminomètre) et exprimée en RLU. La quantité d'anticorps marqués liés est directement proportionnelle à la quantité de PTH présente dans le prélèvement. Une courbe standard est obtenue en reportant le RLU en fonction des concentrations respectives de chaque standard de PTH (en échelles logarithmiques). La concentration de PTH (pg/ml) dans le prélèvement inconnu est déterminée directement à partir de la courbe standard. Il est conseillé de faire une double détermination des échantillons des malades. On utilisera la moyenne des RLU obtenus pour faire le calcul des résultats. Les prélèvements donnant des résultats discordants doivent être vérifiés en recommençant le dosage.

Les caractéristiques du dosage, fournies par Nichols Institute Diagnostics sont :

PRECISION	
Valeur Moyenne (pg/ml)	% coefficient de variation
29.1	9,4
162.4	8,0
883.5	10,7
REPRODUCTIBILITE	
Valeur Moyenne (pg/ml)	% coefficient de variation
29,8	11,8
182,2	8,3
887,4	8,2

En comparant les valeurs obtenues sur des échantillons à l'aide du « QuiCk-Pak IntraOperative Intact PTH » et du dosage traditionnel « Intacte PTH par Chimiluminescence » de Nichols Institute Diagnostics, le fournisseur affiche un coefficient de corrélation (r) = 0.99 avec une pente égale à 1,03 ($n = 133$).

La précision (variation intra-essai) du dosage QuiCk-Pak IntraOperative Intact PTH a été calculée à partir de dosages effectués en double de trois sérums contrôles lors d'un même dosage ($n=20$). La reproductibilité (variation inter-essais) a été calculée à partir de données obtenues sur les 3 échantillons testés en double lors de 20 déterminations différentes.

D - DUREE OPERATOIRE, DUREE D'HOSPITALISATION ET COMPLICATIONS OPERATOIRES.

Dans chaque groupe, le temps opératoire a été enregistré. Dans les deux groupes l'opération est considérée comme terminée dès lors que la fermeture pariétale est acquise. En cas de thyroïdectomie associée, le temps de la thyroïdectomie est comptabilisé dans le temps opératoire.

Dans chaque groupe, la durée d'hospitalisation a été recueillie ainsi que les éventuelles complications opératoires, en particuliers l'hypocalcémie post-opératoire et les troubles de la voix.

E - EXPRESSION DES RESULTATS ET CALCULS STATISTIQUES.

Les résultats numériques sont exprimés sous la forme de valeurs moyennes accompagnées de leur écart type.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les tests t de Student pour des valeurs appariées ou non, les test de Fisher et de Khi deux pour les corrélations (Logiciel Stat View 5.0.1).

II.- RESULTATS.

A - POPULATION.

Entre le 16/06/2000 et le 19/12/2002, un total de 73 patients a bénéficié d'une parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primaire non familiale.

Sur ces 73 patients, 14 n'ont pas été retenus dans l'analyse finale. Les raisons sont :

- Pour 6, un abord unilatéral sans vidéo-chirurgie,
- Pour 7, une vidéo-chirurgie avec abord latéral sans dosage per-opératoire de PTH (en raison de l'indisponibilité d'un technicien pour effectuer le dosage dans 6 cas, d'un abord veineux périphérique impossible chez une patiente).
- Pour un patient opéré par cervicotomie transverse bilatérale, d'un adénome de la parathyroïde supérieure droite, et qui est décédé des complications d'une leucémie lymphoïde chronique avant de pouvoir réaliser le suivi à la 6^{ème} semaine post-opératoire.

Notre étude a donc porté sur 59 patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire non familiale. 29 patients ont été opérés par cervicotomie transverse bilatérale (groupe CTB) et 30 patients par vidéo-chirurgie avec abord latéral (groupe VAPAL).

Patient (n)	59
Age moyen (années)	65
Sexe (n)	
Femmes	48
Hommes	11
Symptomatiques (n)	51
Ca pré-opératoire moyenne (mg/l)	115,5
PTH pré-opératoire moyenne (mg/l)	184,5

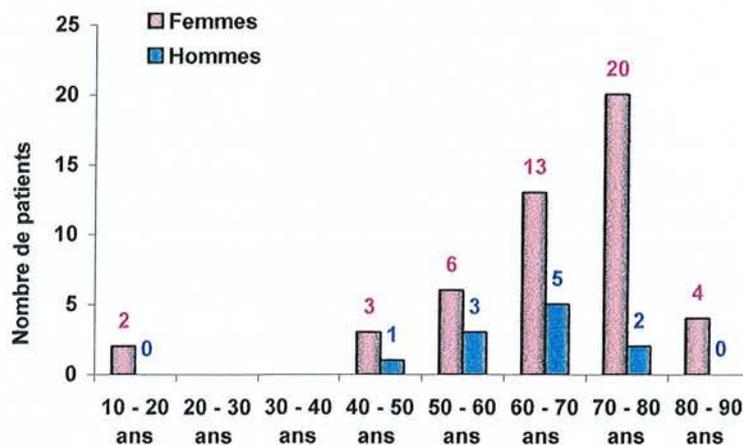
Figure n°7 : Données générales de la population.

1 - AGE ET SEXE.

L'âge moyen de nos patients est de 65 +/- 13,9 ans (min 12 ans, max 86 ans). Les femmes sont au nombre de 48 (81,4 %) et leur âge moyen est de 66 +/- 14,7 ans (min 12 ans, max 86 ans).

Dans notre population, il n'y a que 11 hommes (18,7 %), d'âge moyen statistiquement non différent de celui des femmes : 60,9 +/- 8,9 ans (min 48 ans, max 76 ans). 74,6 % des patients ont plus de 60 ans. La majorité des patients a entre 70 et 80 ans (37,8 %), essentiellement les femmes, et 30 % ont entre 60 et 70 ans. 45,4 % des hommes ont entre 60 et 70 ans contre seulement 18,2 % entre 70 et 80 ans (cf. figure n°8).

Figure n°8 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.



B - BIOLOGIE.

La calcémie totale préopératoire est de 115,1 mg/l +/- 12,3 (93-167). Il n'y a pas de différence entre les groupes ou les sexes.

La parathormonémie préopératoire est de 185,7 pg/ml +/- 175,4 (60-1209). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes. Toutefois, on peut remarquer que le groupe CTB a une PTH moyenne plus élevée que le groupe VAPAL (en pg/ml : 228,9 +/- 234,3 vs 140 +/- 52,5 ; p = 0,0671) essentiellement en raison de la valeur de PTH d'une patiente retrouvée à 1209 pg/ml en période de crise aiguë hyperparathyroïdienne. Nous n'avons pas de valeurs préopératoires à distance de l'épisode aigu. Lorsque l'on soustrait cette patiente, la différence non significative statistiquement se réduit : PTH CTB : 198,2 +/- 83,8 vs PTH VAPAL 140 +/- 52,5. p = 1,045).

C - MODES DE DECOUVERTE ET INDICATIONS OPERATOIRES.

Il est important de différencier le mode de découverte de l'hyperparathyroïdie primaire chez nos 59 patients et les symptômes réellement présents et découverts lors de la prise en charge des patients.

En effet, nous pouvons constater que chez 16 de nos patients, l'hypercalcémie menant au diagnostic d'HPTp fut découverte lors d'un bilan biologique systématique. Ces 16 patients (27,1 %) ont été adressés au CHU sous le terme hyperparathyroïdie primaire asymptomatique (aHPTp).

Pour 36 autres patients, une calcémie a été dosée dans le cadre du bilan :

- d'une atteinte osseuse chez 16 patients (27,1 %)
 - o bilan d'ostéoporose n = 9
 - o bilan de douleurs osseuses ou articulaires n = 7
- d'une atteinte de l'état général chez 8 patients (13,6 %)
- d'une atteinte rénale chez 6 patients (10,2 %)

- d'une atteinte digestive chez 3 patients (5,1 %)
- d'une atteinte neuro-musculaire ou neuro-psychique chez 3 patients (5,1 %).

Enfin, chez 7 patients (11,9 %) l'HPTp était diagnostiquée lors d'une crise aiguë hyperparathyroïdienne.

En fait, chez les patients asymptomatiques, seuls 8 étaient réellement asymptomatiques. Après interrogatoire, bilan biologique et morphologique, il a été retrouvé : une ostéoporose chez 3 patients, des douleurs osseuses négligées chez 4 patients, des antécédents récents de coliques néphrétiques en rapport avec des lithiases urinaires chez 3 patients, dont une femme qui a présenté des coliques néphrétiques en 1999, 2000 et 2001, des gastralgies sans substratum clinique chez une patiente et une constipation opiniâtre chez une autre. Enfin, des manifestations neuro-musculaires ou neuro-psychiques ont été retrouvées chez 5 patients.

Donc, notre population se compose de 8 patients asymptomatiques (13,6 %) et de 51 patients symptomatiques, avec :

- hyperparathyroïdie aiguë chez 7 patients (11,9 %)
- atteinte osseuse chez 27 patients (45,7 %)
 - ostéoporose sévère, n = 17 patients (28,8 %)
 - douleurs ostéo-articulaires, n = 14 patients (23,7 %)
- atteinte rénale chez 18 patients (30,5 %)
 - lithiases rénales, n = 17 patients (28,8 %)
 - syndrome polyuro-polydipsique, n = 1 patient (1,7 %)
- signes généraux chez 23 patients (40 %)
 - asthénie, n = 19 patients (32,2 %)
 - amaigrissement, n = 9 patients (15,2 %)
- des troubles digestifs chez 11 patients (18,6 %)
 - constipation opiniâtre, n = 3 patients (5,1 %)
 - pancréatite, n = 2 patients (3,4 %)
 - gastralgie, n = 4 patients (6,8 %)
 - ulcères gastro-duodénaux anciens, n = 2 patients (3,4 %)

- des manifestations neuro-musculaires ou neuro-psychiques chez 20 patients (33,9 %)
 - syndrome dépressif, n = 5 patients (8,5 %)
 - anxiété, n = 1 patient (1,7 %)
 - irritabilité, n = 1 patient (1,7 %)
 - crampes musculaires, n = 1 patient (1,7 %)
 - fatigabilité musculaire, n = 1 patient (1,7 %)
 - confusion, n = 1 patient (1,7 %)
 - vertiges, n = 5 patients (8,5 %)
 - céphalées, n = 2 patients (3,3 %)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe des patients symptomatiques et celui des patients asymptomatiques en terme d'âge, de sexe, de calcémie totale ou ionisée pré-opératoire, de créatininémie, de PTH pré-opératoire.

D - IMAGERIE PRE-OPERATOIRE.

Afin d'obtenir des calculs statistiques fiables, le résultat de chaque exploration a été établi en fonction des quatre sièges des glandes parathyroïdes. Par exemple, si un résultat concorde avec les données de la chirurgie (adénome aux dépens d'une glande parathyroïde), nous aurons alors un vrai positif mais également trois vrais négatifs en ce qui concerne les autres glandes.

1 - Rappels.

La sensibilité d'un examen est sa capacité à repérer les glandes pathologiques, c'est à dire identifier comme positif une glande réellement hyperfonctionnelle. En appliquant la technique d'imagerie à un groupe de patients, on obtient deux sous-groupes de glandes :

- Les glandes pathologiques pour lesquelles l'imagerie est positive (vrais positifs : VP)
- Les glandes pathologiques pour lesquelles la technique d'imagerie est négative (faux négatifs : FN)

La sensibilité (Se) est la proportion de « glandes pathologiques ayant été repérées comme telles par la technique considérée » sur l'ensemble des glandes pathologiques :

$$Se = VP / (VP + FN)$$

Au maximum, une sensibilité de 100 % signifie que toutes les glandes pathologiques ont été objectivées. Une sensibilité forte signifie que la technique donne beaucoup de vrais positifs et peu de faux négatifs.

La spécificité représente le pouvoir d'une technique de n'identifier comme positives que les glandes réellement pathologiques et comme négatives les glandes saines. En appliquant la technique d'imagerie à un groupe de glandes, on obtient deux sous-groupes de glandes :

- Les glandes saines pour lesquelles la technique est positive (faux positifs : FP)
- Les glandes saines pour lesquelles la technique est négative (vrais négatifs : VN)

La spécificité (Sp) est la proportion de « glandes normales ayant été repérées comme telles par la technique considérée » sur l'ensemble des glandes saines :

$$Sp = VN / (VN + FP)$$

Au maximum, une spécificité de 100 % signifie que toutes les glandes saines ont eu une imagerie négative. Une spécificité forte signifie que la technique donne beaucoup de vrais négatifs et peu de faux positifs.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un examen d'imagerie exprime la proportion de vrais positifs parmi tous les résultats positifs de l'examen :

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

2 - Résultats de l'échographie.

Au total 59 examens ont été réalisés par 9 médecins différents. Monsieur le Docteur Mayer en a pratiqué 48 et 8 autres médecins en ont réalisé 11.

Par rapport aux 236 sites glandulaires explorés au total, nous obtenons les résultats suivants :

	Chirurgie +	Chirurgie -	
Echographie +	53	7	60
Echographie -	11	165	176
	64	172	236

avec :

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
Echographie	82,8	95,9	88,3

3 - Résultats de la scintigraphie parathyroïdienne.

Au total 58 examens ont été réalisés par 9 médecins différents. Monsieur le Docteur Mayer en a pratiqué 47. Une patiente n'a pas eu de scintigraphie suite à une erreur de rendez-vous. Par rapport aux 232 sites glandulaires explorés au total, nous obtenons les résultats suivants :

	Chirurgie +	Chirurgie -	
Scintigraphie +	52	4	56
Scintigraphie -	12	164	176
	64	168	232

avec :

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
Scintigraphie	81,2	97,6	88,1

Lorsque l'on compare les résultats en fonction du médecin réalisant ces examens, on se rend compte d'une différence importante dans la validité des conclusions. Ainsi, Monsieur le Docteur Mayer obtient des résultats clairement meilleurs que les huit autres médecins :

ECHOGRAPHIE	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
Dr MAYER	88,5	95,8	88,5
AUTRES	58,3	96,4	87,5

SCINTIGRAPHIE	sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
Dr MAYER	88,2	97,8	93,7
AUTRES	53,8	96,7	87,5

La combinaison de l'échographie à la scintigraphie donne les résultats suivant :

ECHO-SCINTIGRAPHIE	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
GLOBALE	82,8	96,5	89,5
Dr MAYER	90,4	97,1	92,2
AUTRES	58,3	96,4	87,5

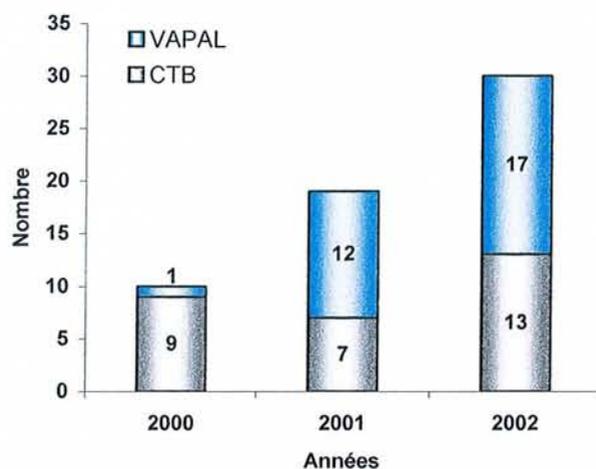
En se basant sur la haute capacité de Monsieur le Docteur Jean-Claude Mayer à différencier les glandes saines et pathologiques, naît la possibilité de réaliser une chirurgie mini-invasive unilatérale.

E - RESULTATS DU GROUPE CTB.

Vingt neuf patients ont bénéficié d'une parathyroïdectomie par cervicotomie transverse bilatérale : 23 femmes (47,9 % des femmes de notre population) et 6 hommes (54,5 %).

Dans notre cohorte, le nombre de parathyroïdectomies a régulièrement augmenté entre 2000 et 2002 (cf. figure n°9). Le nombre de CTB, technique la plus employée entre juin et décembre 2000 avec 9 interventions, diminue à 7 en 2001 puis remonte à 13 gestes en 2002.

Figure n°9 : Nombre de parathyroïdectomies par année en fonction du groupe.



Les patients opérés par CTB sont significativement plus âgés que les patients ayant eu une VAPAL (respectivement 69 +/- 9,5 ans et 60,6 +/- 16 ans ; $p < 0,05$). Cette différence d'âge tient aux femmes qui sont significativement plus âgées que celles opérées par VAPAL. La proportion de patients de plus de 60 ans est de 86,2 % avec 44,8 % des patients entre 70 et 80 ans et 31 % entre 60 et 70 ans.

Le choix de la CTB fut guidé par :

- La présence d'un goitre multi-hétéronodulaire (GMHN) à l'échographie, n = 13 ;
dont :
 - GMHN seul, n = 8 ;
 - Imagerie imprécise et GMHN, n = 3 ;
 - Imagerie en faveur d'une atteinte bilatérale et GMHN, n = 1 ;
 - Antécédent de radiothérapie cervicale et GMHN, n = 1 ;
- Localisation pré-opératoire imprécise, n = 5 dont localisation nulle n = 2 ;
- Imagerie en faveur d'une atteinte bilatérale, n = 4 ;
- Antécédent de chirurgie cervicale, n = 6 dont 5 pour thyroïdectomie et 1 pour arthrodèse cervicale ;
- Glande pathologique volumineuse à l'échographie, n = 3 ;
- Glande ectopique, n = 1 ;

7 patients (23,3%) avaient donc plus d'une indication à la CTB.

La cervicotomie transverse bilatérale a permis de mettre en évidence :

- Quatre glandes parathyroïdes sur 4 recherches 10 fois, dont
 - un adénome et 3 glandes normales, n = 8 ;
 - trois adénomes et une glande normale, n = 1 ;
 - quatre glandes hyperplasiques, n = 1 ;
- Trois glandes parathyroïdes sur 4 recherches 9 fois, dont
 - un adénome et 2 glandes normales, n = 9 ;
- Deux glandes parathyroïdes sur 4 recherches 4 fois, dont
 - Un adénome et un glande normale, n = 3 ;
 - Un carcinome et une glande normale, n = 1 ;
- Une glande parathyroïde sur 4 recherches 2 fois, dont
 - Un adénome, n = 1 ;
 - Une glande hyperplasique, n = 1 ;

Une fois, seules trois glandes furent recherchées, en raison d'un goitre gênant l'exploration du pôle supérieur gauche et de la confirmation lors de l'analyse extemporanée de l'exérèse d'un adénome au pôle inférieur gauche. L'opérateur décida de s'en tenir là, ce résultat étant en accord avec l'imagerie pré-opératoire et les parathyroïdes droites étant normales par ailleurs (1 biopsie).

Dans un cas, les opérateurs n'ont recherché que deux glandes. Chez cette patiente aux antécédents de lobectomie droite pour nodule, l'imagerie retrouvait un goitre nodulaire du lobe thyroïdien gauche restant et une fixation de ^{99m}Tc-MIBI persistante à la 3^{ème} heure au niveau latéro-inférieur gauche. Cette fixation correspondait à une image de 16 mm en échographie. L'adénome fut rapidement visualisé et, dans ce contexte, concordant avec les images préopératoires, malgré l'absence de visualisation de la parathyroïde supérieure gauche, les opérateurs décidèrent de s'en tenir là.

Dans deux cas, les opérateurs n'ont recherché qu'une glande, en raison :

- De l'âge avancé de la patiente (86 ans) et d'une concordance entre imagerie préopératoire (qui orientait vers un nodule parathyroïdien ectopique situé dans le médiastin antéro-supérieur, entre le sternum et le tronc brachio-céphalique G) et la localisation lors de l'intervention.
- De la localisation précise préopératoire de l'adénome au pôle inférieur droit avec dosage per-opératoire confirmant l'exérèse de la glande pathologique. L'abord par CTB était indiqué du fait d'un antécédent de thyroïdectomie totale.

Au total, ces 29 cervicotomies ont assuré l'exérèse de 34 glandes :

- 26 atteintes uni-glandulaires (89,6 %) :
 - o 24 adénomes uniques,
 - o 1 hyperplasie uni-glandulaire,
 - o 1 carcinome parathyroïdien,
- 3 atteintes poly-glandulaires (10,4 %) :
 - o 1 hyperplasie de 2 glandes,
 - o 1 hyperplasie de 4 glandes,
 - o 1 adénome triple.

Le poids moyen des glandes pathologiques enlevées par CTB est le triple de celui des glandes retirées par VAPAL. Cette différence n'est pas statistiquement significative. De même, la dimension des glandes opérées par CTB n'est pas significativement différente de celle des glandes du groupe VAPAL.

	CTB	VAPAL	p
Poids (mg) Moy (min-max)	2907 (140-29120)	1075 (260-4600)	0,25
Diamètre (mm) Moy (min-max)	19,6 (3-65)	16,5 (5-40)	0,412

F - RESULTATS DU GROUPE VAPAL.

Une parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord latéral (VAPAL) avec dosage rapide de la parathormone per-opératoire (qPTH) a été effectuée chez 30 patients : 25 femmes (52,1 % des femmes de notre population) et 5 hommes (45,5 %).

Comme nous l'avons vu précédemment, les patientes opérées par VAPAL sont significativement plus jeunes que celles opérées par voie classique (60,9 +/- 17,2 ans vs 71,5 +/- 8,7 ans ; $p < 0,001$). L'âge des hommes des deux groupes est comparable (respectivement 59,3 +/- 7,8 et 62,1 +/- 10,3 ans ; $p = 0,25$).

Entre 2000 et 2002, le nombre de VAPAL augmente régulièrement, passant de 1 en 2000, à 12 en 2001 et 17 en 2002 (cf. figure n°9).

Tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie préopératoire. Elle comprenait pour 29 l'association d'une échographie et d'une scintigraphie ^{99m}Tc -MIBI. Les données échoscintigraphiques étaient concordantes pour 27 de ces 29 patients, localisant une atteinte mono glandulaire dans 26 cas et dans un cas deux images compatibles avec des adénomes des parathyroïdes supérieure et inférieure droites.

La chirurgie confirmera l'atteinte mono-glandulaire suspectée pour 24 des 26 patients (92,3 %), avec 23 adénomes et un carcinome parathyroïdien.

Les deux résultats discordants correspondent :

- Chez une patiente, à une hyperplasie de la parathyroïde supérieure droite alors que l'imagerie proposait une parathyroïde inférieure droite pathologique. Il s'agit d'une patiente chez qui l'évolution se fera vers la récurrence de l'HPTp en raison d'une hyperplasie diffuse des parathyroïdes.
- Chez la seconde, le bilan d'imagerie évoquait une atteinte polaire inférieure gauche. La cervicoscopie ne permit pas de visualiser la glande parathyroïde pathologique ou normale gauche. Une conversion en CTB fut décidée. Elle retrouva une parathyroïde supérieure gauche en position eutopique, d'aspect normal. La parathyroïde inférieure gauche ne fut jamais visualisée malgré une exposition complète de toute la thyroïde. Du côté droit, les deux glandes ont été vues en position orthotopique et de très petite taille. Le geste fut complété par l'exérèse de la coulée thymique gauche et par une lobectomie thyroïdienne totale gauche, avec exploration de la gaine jugulo-carotidienne et curage récurrentiel gauche. A l'examen anatomopathologique, l'ensemble des pièces ont été analysées. Il a été mis en évidence, sur les coupes sériées, un fragment de parathyroïde de très petite taille (2 mm de long x 0,4 mm de large) en périphérie de la thyroïde, siège d'altérations artéfactuelles d'électrocoagulation qui ne permettent pas de conclure sur la nature hyperplasique ou non de la glande. Le dernier contrôle biologique à 17 mois post-opératoire, montre que la patiente est guérie, avec une calcémie normale à 99 mg/l et une PTH à 35 pg/ml (N < 54).

Quant à la patiente avec suspicion de double adénome à droite, il ne sera retrouvé qu'un adénome polaire inférieur droit lors de l'intervention et le dosage per-opératoire de PTH confirmera l'ablation du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel (maximum 139 pg/ml avant l'ablation et indosable à T+10 minutes).

Pour une patiente, seule une échographie a été réalisée (scintigraphie non faite par erreur dans la prise du rendez-vous) et retrouvait un adénome de la parathyroïde supérieure gauche. La VAPAL assistée du dosage de la qPTH confirmera la localisation.

Dans ce groupe, la scintigraphie était négative chez 2 de nos patients avec atteinte mono-glandulaire à l'échographie. Pour un patient, l'échographie localisait une formation de 20 mm hypoéchogène au pôle inférieur droit et la chirurgie montrait qu'il s'agissait de la parathyroïde supérieure droite qui avait migrée en arrière de l'artère thyroïdienne inférieure droite. L'échographe avait donc raison. Dans le second cas, l'échographie objectivait très difficilement une image de 7,5 mm dans la région de la jonction tiers moyen tiers inférieur gauche. La tomодensitométrie cervico-thoracique ne visualisait aucune hypertrophie parathyroïdienne. La VAPAL avec dosage per-opératoire fut tentée, mais en raison d'un petit saignement de l'artère thyroïdienne supérieure et de l'absence de localisation des glandes sous vidéo-chirurgie, une conversion fut décidée. Elle permit de retrouver une glande hyperplasique polaire inférieure gauche. Le dosage per-opératoire fut d'une grande aide car la PTH ne s'abaissa pas suite à l'ablation de cette glande. L'exploration cervicale bilatérale retrouvera les deux glandes droites orthotopiques et d'aspect normal, ainsi qu'un adénome de la parathyroïde inférieure gauche collé sur le nerf récurrent gauche, au voisinage de son croisement avec l'artère thyroïdienne inférieure. La normalisation du dosage per-opératoire sera obtenue à la 30^{ème} minute après l'excision de cet adénome, confirmant donc l'ablation de tout le tissu pathologique.

Le taux de conversion en cervicotomie est de 33,3 %. Les raisons de ces conversions sont :

- La taille de la glande pathologique (> 40 mm, élargissement de l'incision), n = 1 ;
- Un abord difficile de la glande en rétro-pharyngé, n = 1 ;
- L'absence de localisation des parathyroïdes saines ou pathologiques, n = 1 ;
- L'enchâssement de la parathyroïde dans la capsule thyroïdienne, n = 2 ;
- Une rupture capsulaire thyroïdienne, n = 1 ;
- Une complication hémorragique, n = 3,
 - o par plaie de la veine jugulaire interne,
 - o par plaie carotidienne,
 - o par plaie de l'artère thyroïdienne supérieure.
- Un arrêt cardio-respiratoire lors de l'insufflation, n = 1.

Dans ce groupe, 31 (91,2 %) des 34 glandes pathologiques ont pu être retirées. 3 glandes hyperplasiques seront retrouvées lors de la reprise par CTB de la patiente non guérie par la VAPAL.

On note dans le groupe VAPAL convertie :

- 8 atteintes mono-glandulaires, avec 8 adénomes,
- 1 atteinte poly-glandulaire avec l'association d'un adénome et d'une hyperplasie,
- Chez une patiente, l'analyse anatomopathologique ne permet pas de déterminer l'histologie précise du fragment parathyroïdien intra-thyroïdien.

Les 20 autres cervicoscopies menées à terme ont donc permis l'exérèse de :

- 18 adénomes,
- 1 carcinome,
- 1 glande hyperplasique (sur 4).

Pour le sous-groupe des 26 patients avec imagerie pré-opératoire concordante en faveur d'une atteinte uni-glandulaire, la sensibilité et la spécificité de la localisation échoscintigraphique sont extrêmement bonnes. Si on élimine la patiente pour laquelle il est impossible de savoir s'il s'agissait réellement d'une atteinte uni-glandulaire intra-thyroïdienne, les résultats sont les suivants :

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
Echo-scintigraphie	96	98,7	96

Il n'y eu qu'une erreur, chez cette patiente avec hyperparathyroïdie primaire récurrente en raison d'une hyperplasie poly-glandulaire non diagnostiquée.

G - DOSAGE PER-OPERATOIRE DE PTH.

Le dosage rapide per-opérateur de qPTH a été effectué chez les 30 patients du groupe VAPAL. Les résultats pour ces 30 patients sont résumés dans la figure n°9.

Selon nos critères d'efficacité, la PTH per-opérateur indiquera le succès de l'intervention chez ces 30 patients. En effet, 100 % des patients auront une diminution d'au moins 50 % du taux de PTH au temps T+20 minutes, comparativement au maximum de PTH pré-opérateur. Au temps T+10 minutes, 3 patients restent avec des valeurs de qPTH au-dessus de 50 % du taux maximal avant l'excision.

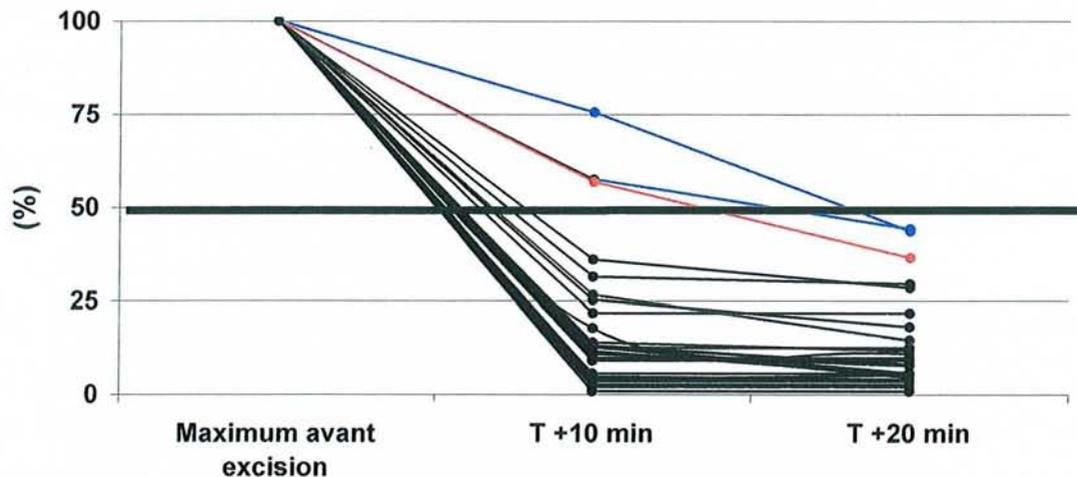


Figure n°10 : Décroissance de la PTH per-opérateur.

(Les courbes noires correspondent aux patients avec diminution de plus de 50 % aux 2 temps, les courbes bleues aux patients avec diminution de moins de 50 % à T+ 10 minutes. La courbe rouge correspond à l'évolution de la qPTH chez la patiente présentant une atteinte poly-glandulaire non diagnostiquée par la VAPAL et la qPTH)

La sensibilité du dosage per-opérateur de qPTH est sa capacité à confirmer la persistance de tissu parathyroïdien hyperfonctionnel. Sa spécificité représente son pouvoir à confirmer l'exérèse de tout le tissu parathyroïdien hyperfonctionnel.

En appliquant le dosage à un groupe de patients, on obtient quatre sous-groupes

- Les patients guéris par la chirurgie et pour lesquels le dosage a diminué de plus de 50 % de la valeur maximale avant excision (vrais positifs : VP) ;
- Les patients guéris par la chirurgie pour lesquels le dosage reste supérieur à 50 % (faux négatifs : FN) ;
- Les patients avec persistance de tissu pathologique pour lesquels le taux de PTH per-opératoire reste élevé (vrais négatifs : VN) ;
- Les patients avec persistance de tissu pathologique pour lesquels le taux de PTH per-opératoire a diminué de plus de 50 % de la valeur maximale avant excision (faux positifs : FP)

Dans notre population VAPAL, en appliquant nos critères de succès de la parathyroïdectomie, nous obtenons un FP (patiente avec hyperplasie des 4 glandes), un VN (absence de diminution à l'exérèse d'une glande hyperplasique menant à la découverte homolatérale d'un adénome) et 29 VP. En d'autres termes, pris dans sa globalité, le dosage per-opératoire de qPTH a été informatif pour 30 des 31 glandes retirées.

Le faux positif correspond à une patiente qui présentera une récurrence au 6^{ème} mois (courbe rouge de la figure n°10). Chez cette patiente avec hyperparathyroïdie primaire (calcium 117 mg/l ; PTH 136 pg/ml), l'imagerie pré-opératoire avait identifié une atteinte mono-glandulaire polaire inférieure gauche. Le dosage per-opératoire donne les résultats suivants (pg/ml) :

Temps	Induction	Incision	Mobilisation	Clampage	T+ 10 min	T+ 20 min	T+ 30 min
PTH (pg/ml)	57	57	261	188	148	95	62

Lors de l'exploration, Monsieur le Professeur L. Bresler constate que cette glande hypertrophique «paraît franchement hyperplasique et est peut-être une parathyroïde supérieure gauche» L'analyse anatomopathologique extemporanée conclut à un « tissu parathyroïdien hyperplasique pour l'âge, sans d'argument formel en faveur d'un adénome ». Monsieur le Professeur L. Bresler dans son compte rendu opératoire écrit « En ce qui concerne la PTH per-opératoire, celle ci était aux environs de 60 pg/ml au moment de l'induction et de

l'incision. Lors de la mobilisation de la lésion, elle est montée jusqu'à 260 pg/ml. Puis après ablation, elle va descendre très rapidement, jusqu'à un taux égal au taux de base. Cette chute, de plus de 50%, ne nous incite pas à explorer les autres glandes parathyroïdes et on décide de s'en tenir là ». Il ajoute dans sa conclusion « On reste quand même sur un doute du fait de l'anatomopathologie et on va surveiller attentivement la calcémie de la patiente ». L'examen histologique définitif confirmera le caractère hyperplasique de cette glande. La calcémie se normalisera avec 90 et 92 mg/l à J1 et J2 post opératoire. Lors de la surveillance, la calcémie, normale à la 6^{ème} semaine, montera progressivement. Au 6^{ème} mois, elle est à nouveau pathologique à 106 mg/l. Parallèlement, la PTH restera élevée à la 6^{ème} semaine (115 pg/ml), comme cela peut se voir, mais continuera à augmenter par la suite pour atteindre 149 pg/ml à 6 mois. Cette hyperparathormonémie signe la récurrence de l'hyperparathyroïdie primaire et la patiente bénéficiera d'une reprise chirurgicale par cervicotomie transverse bilatérale, précédée d'une nouvelle imagerie préopératoire. Après l'exérèse des deux parathyroïdes droites et de la moitié supérieure de la parathyroïde inférieure gauche, la parathormonémie per-opératoire était inférieure à 50 % dès le temps T+10 min. Au 6^{ème} mois de cette reprise chirurgicale, la patiente est considérée comme guérie puisque la calcémie est normale à 93 mg/l (PTH 43 pg/ml).

Pour vérifier la possibilité de réaliser un abord unilatéral vidéo-assisté, nous avons calculé le taux de succès de chaque technique d'imagerie pré-opératoire et la combinaison de ces techniques avec le dosage per-opératoire. Comme nous l'avons démontré auparavant (cf. paragraphe F), la VAPAL confirmera l'atteinte mono-glandulaire suspectée par l'imagerie pour 24 des 26 patients (92,3 %), avec 23 adénomes et un carcinome parathyroïdien. L'ajout du dosage per-opératoire rapide de PTH à l'association de ces deux techniques améliore le taux de succès qui passe à 96,1 %.

Maintenant, si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux 17 patients opérés par VAPAL sans conversion et pour lesquels l'imagerie pré-opératoire concordait avec une atteinte mono-glandulaire, dans ce sous-groupe, 16 patients sont guéris, soit 94,1 %. Le dosage per-opératoire ne permettra pas de diagnostiquer l'atteinte poly-glandulaire (cf. figure n°11).

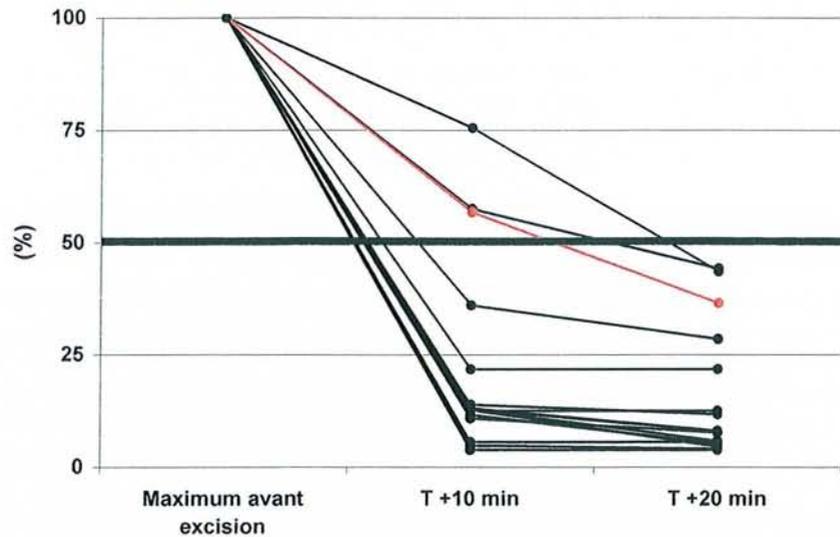


Figure n°11 : Décroissance de la PTH per-opératoire du sous-groupe VAPAL sans conversion avec imagerie en faveur d'une atteinte monoglandulaire (n = 17).

(La courbe rouge correspond à l'évolution de la qPTH chez la patiente présentant une atteinte poly-glandulaire non diagnostiquée par la VAPAL et la qPTH)

La figure n°13 (page 93) illustre la distribution du groupe VAPAL en fonction de l'imagerie et du résultat chirurgical.

H - DUREE OPERATOIRE.

La durée opératoire moyenne n'est pas statistiquement différente dans les 2 groupes, avec respectivement pour le groupe CTB et VAPAL : 59,3 +/- 26,8 min (20-145) et 66,2 +/- 24,6 min (40-160). Il est intéressant de remarquer que la durée opératoire est identique pour les patients opérés par VAPAL sans conversion et ceux opérés par CTB, respectivement 59,2 +/- 13,5 et 59 +/- 26,8 minutes. Les patients du sous groupe où la VAPAL a été convertie ont le temps opératoire moyen le plus long (80 +/- 35,2 min).

I - DUREE D'HOSPITALISATION.

La durée d'hospitalisation moyenne de notre population est de 4,8 +/- 1,7 jours (min 3 - max 10). La durée d'hospitalisation est significativement plus courte pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie vidéo-assistée comparativement à ceux opérés par cervicotomie transverse unilatérale : 4,2 +/- 1,3 (3 - 8) vs 5,4 +/- 1,7 jours ; p<0,01).

Si l'on s'intéresse au sous groupe VAPAL sans conversion, la durée moyenne du séjour hospitalier est encore réduite passant à 3,9 +/- 1,1 jours ($p < 0,05$ vs CTB). Il n'y a pas de différence significative entre le groupe CTB vs VAPAL avec conversion. Ces durées d'hospitalisation ne sont pas liées à l'âge ou au sexe.

J. BIOLOGIE POST-OPERATOIRE.

La calcémie totale moyenne post-opératoire (mg/l) est significativement réduite comparativement à la valeur pré-opératoire, avec respectivement à la 6^{ème} semaine et au 6^{ème} mois : 93,5 +/- 12,3 ($p < 0,0001$) et 93,8 +/- 5,4 ($p < 0,0001$).

La parathormonémie moyenne (pg/ml) est également significativement réduite comparativement à la valeur pré-opératoire, avec 77,9 +/- 64,7 ($p < 0,0001$) et 60,8 +/- 56,6 ($p < 0,0001$), respectivement à la 6^{ème} semaine et au 6^{ème} mois.

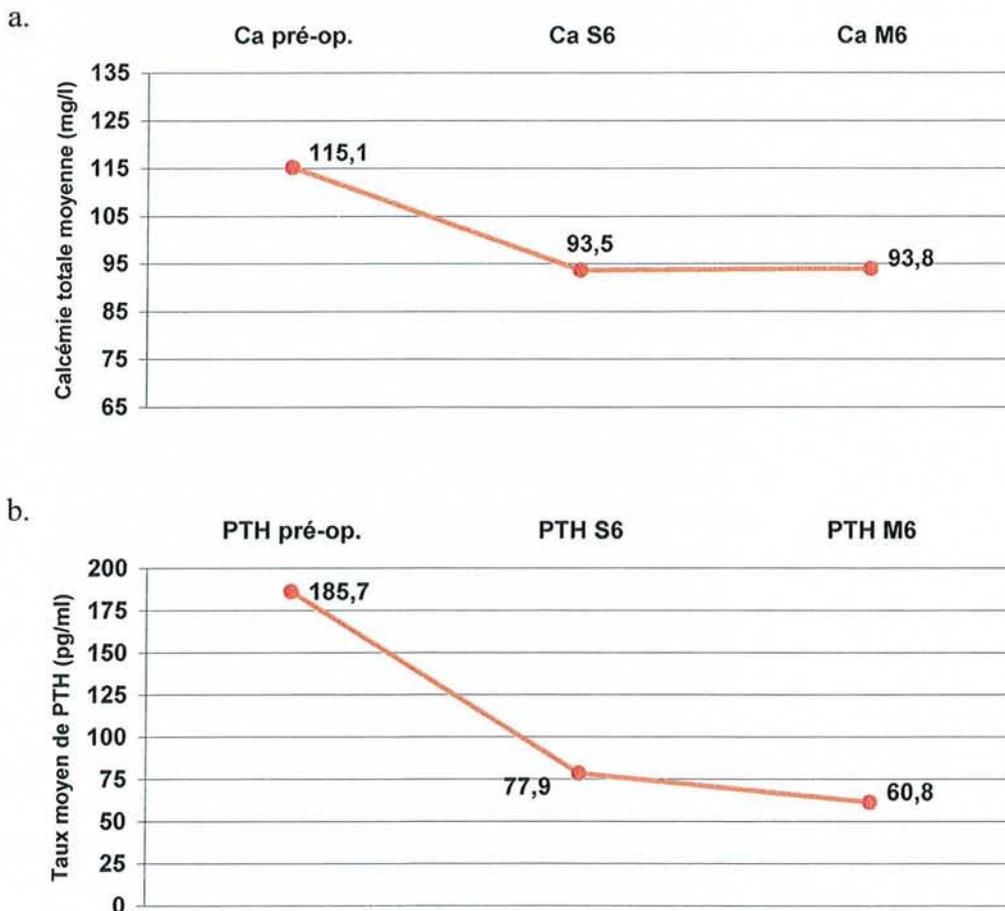


Figure n° 13 : Comparaison des valeurs de calcium (a) et de PTH (b) pré- et post-opératoires.

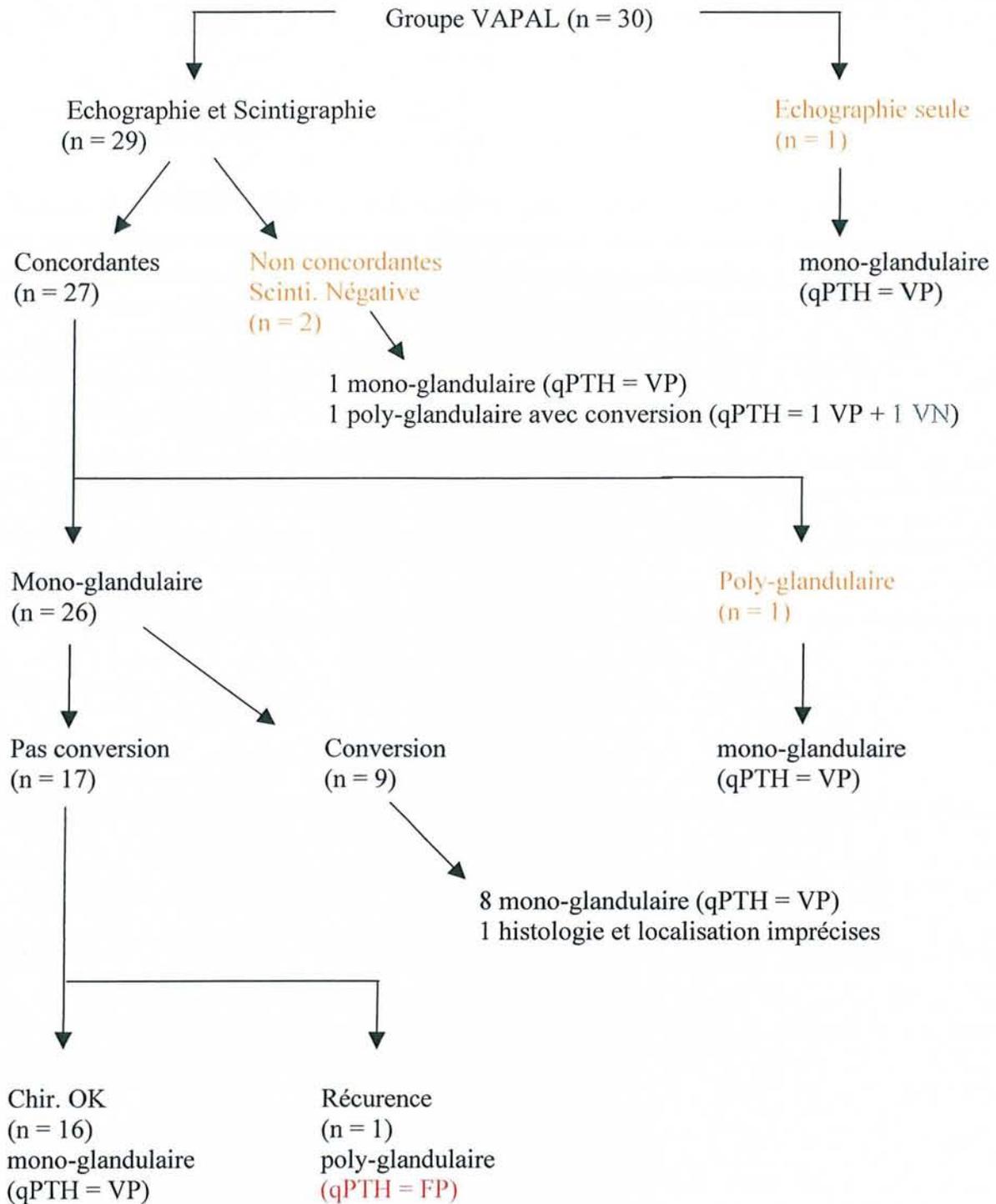


Figure n°11 : Distribution des patients du groupe VAPAL.

(VAPAL : parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord latéral ; VP : vrai positif ; FP : faux positif ; VN : vrai négatif ; FN : faux négatif ; qPTH : dosage per-opérateur rapide de la parathormonémie ; Chir. OK : patients guéris par la chirurgie)

3^{ème} PARTIE

DISCUSSION - CONCLUSION

I - DISCUSSION.

Cette étude prospective, non randomisée, non contrôlée, sur la prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primaire non familiale a été menée entre juin 2000 et décembre 2002 en collaboration avec le service de Chirurgie Générale et Digestive du Pr P. Boissel. Son objectif était de comparer la parathyroïdectomie par cervicotomie transverse bilatérale et la parathyroïdectomie par mini-cervicotomie unilatérale vidéo-assistée avec dosage per-opératoire rapide de parathormone

Ont été exclu de cette étude, les patients opérés pour hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale (n = 5), les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire familiale liée à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM, n = 2), les interventions pour récurrence d'hyperparathyroïdie primaire de patients opérés avant le 16/06/2000 (n = 6 dont une patiente atteinte d'une NEM de type 1 et une patiente d'un carcinome parathyroïdien métastasé). A également été exclu, un patient aux antécédents familiaux faisant suspecter une pathologie familiale, pour lequel l'imagerie pré-opératoire indiquait une atteinte des 4 glandes.

Entre le 16/06/2000 et le 19/12/2002, un total de 73 patients a donc bénéficié d'une parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primaire non familiale. Sur ces 73 patients, 14 n'ont pas été retenus dans l'analyse finale. Les raisons sont : un abord unilatéral sans vidéo-chirurgie pour 6 ; une vidéo-chirurgie avec abord latéral sans dosage per-opératoire de PTH pour 7 (en raison de l'indisponibilité d'un technicien pour effectuer le dosage dans 6 cas, d'un abord veineux périphérique impossible chez une patiente) ; le décès d'un patient du groupe CTB des suites d'une leucémie lymphoïde chronique avant de pouvoir réaliser le suivi à la 6^{ème} semaine post-opératoire.

Notre étude a donc porté sur 59 patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire non familiale. 29 patients ont été opérés par cervicotomie transverse bilatérale (groupe CTB) et 30 patients par vidéo-chirurgie avec abord latéral (groupe VAPAL). Les critères d'inclusion dans le groupe parathyroïdectomie vidéo-assistée étaient : hyperparathyroïdie primaire sporadique

avec imagerie préopératoire en faveur de l'atteinte d'une seule glande, absence d'antécédent de chirurgie cervicale ou de radiothérapie cervicale, et absence de nodules ou de goitre multi-hétéronodulaire en échographie. Le choix de la CTB fut guidé par : la présence d'un goitre multi-hétéronodulaire à l'échographie, n = 13 ; une localisation pré opératoire imprécise, n = 5 dont localisation nulle n = 2 ; une imagerie pré-opératoire en faveur d'une atteinte bilatérale, n = 4 ; un antécédent de chirurgie cervicale, n = 6 ; une glande pathologique volumineuse à l'échographie, n = 3 et une ectopie médiastinale, n = 1.

Notre population n'est pas différente de la population des autres études, tant en terme de sexe, d'âge, de calcémie et de PTH préopératoires. La proportion d'atteinte uni-glandulaire (93,2 %) et multi-glandulaire (6,8 %) est également comparable aux données de la littérature internationale.

Notre étude montre que des résultats excellents peuvent être obtenus à la fois par cervicotomie transverse bilatérale ou par parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord latéral. Après suivi de 6 mois, le taux global de guérison dans notre série est de 98,3 %, avec 100 % de guérison dans la groupe CTB, contre 96,7 % dans le groupe VAPAL où une patiente présentera une récurrence à 6 mois, en raison d'un faux positif du dosage per-opératoire de qPTH (diminution de la qPTH de plus de 50 % malgré la présence d'une hyperplasie poly-glandulaire). La durée opératoire est comparable dans les deux groupes, mais la durée d'hospitalisation est significativement réduite dans le groupe VAPAL. Même si la CTB reste la technique de référence en cas d'atteinte poly-glandulaire, la vidéo-cervicotomie n'a plus à démontrer sa faisabilité et son efficacité.

Dans notre étude, la proportion de patients hyperparathyroïdiens candidats à un abord mini-invasif est élevée et augmente progressivement ces trois dernières années. La technique opératoire décrite dans notre étude est une des combinaisons possibles entre un abord mini-invasif et la vidéo-assistance. L'abord mini-invasif peut être antérieur au dessus de la fourchette sternale (55, 56), unilatéral cervical (57, 58) ou encore unilatéral par abord sous claviculaire voire axillaire (59). Cette dernière voie donne des résultats esthétiques excellents avec l'absence de toute cicatrice cervicale, mais constitue la technique endoscopique la plus difficile et la plus longue (2h 30 en moyenne par opération), où les rares complications liées à l'insufflation continue de CO₂ sont les plus nombreuses.

Monsieur le Professeur L. Bresler et Monsieur le Docteur L. Brunaud ont choisi l'abord latéral qui présente plusieurs avantages par rapport à l'abord antérieur utilisé par d'autres équipes. Avec cet angle d'approche, la thyroïde est vue latéralement, ce qui permet l'identification plus aisée des structures anatomiques, en particulier le nerf récurrent. L'excision des adénomes parathyroïdiens supérieurs qui ont migré profondément en rétro-œsophagien serait plus souple avec l'abord latéral qu'avec un abord antérieur (55). Dans notre étude, une patiente avec un adénome de la parathyroïde supérieure droite en position rétro-œsophagienne a été opérée avec succès en 50 minutes par voie unilatérale vidéo-assistée. Une autre en position rétro-pharyngée a nécessité une conversion. Notre technique nécessite une insufflation permanente sous faible pression de gaz afin de maintenir un espace suffisant. Il n'y a pas eu d'emphysème sous cutané ou de pneumo-médiastin dans notre série comme dans celle de Henry (57). Ce qui n'est pas le cas avec l'abord axillaire qui s'accompagne de complications gazeuses plus fréquentes (59).

L'ensemble des auteurs s'accordent pour réserver les techniques de chirurgie parathyroïdienne mini-invasive aux patients avec hyperparathyroïdie primaire sporadique. La VAPAL ne permettant pas une exploration cervicale bilatérale, il est donc indispensable que la glande hyperfonctionnelle soit formellement localisée avant le geste. Les patients dans cette situation ne sont pas tous pour autant de bons candidats à la chirurgie endoscopique. Les contre-indications à la parathyroïdectomie vidéo-assistée habituellement retenues par les différentes équipes sont : les antécédents de chirurgie cervicale, de radiothérapie cervicale, la présence d'un goitre volumineux ou multi-hétéronodulaire à l'échographie. Miccoli et son équipe parviennent cependant avec un abord antérieur à réaliser des lobectomies thyroïdiennes (60). Certains auteurs ne contre-indiquent pas la chirurgie vidéo-assistée pour les patients avec un antécédent de lobectomie thyroïdienne. Il faut pour cela que l'atteinte parathyroïdienne soit du côté opposé à la lobectomie (57).

La suspicion d'une volumineuse glande pathologique à l'échographie ou encore une ectopie médiastinale en scintigraphie sont d'autres contre-indications à la VAPAL. La dissection d'une grosse glande peut être rendue difficile par l'espace opératoire limité. Dans notre série, la plus volumineuse glande retirée par VAPAL mesurait 28 x 35 x 12 mm. Par contre, une glande de 40 x 10 x 6 mm, mesurée en échographie à 22 mm de diamètre dans son plus grand axe, a nécessité une conversion en parathyroïdectomie par voie ouverte avec élargissement de l'incision cervicale, afin d'éviter toute rupture capsulaire. L'échographie

complète donc avec intérêt le bilan de localisation préopératoire en fournissant des informations utiles concernant la position, la forme et la taille de la (ou des) parathyroïde(s) hypertrophiée(s).

Le dosage per-opératoire rapide de PTH (qPTH) s'est imposé comme une aide opératoire inestimable dans la prise en charge chirurgicale des parathyroïdes. En effet, l'utilisation du dosage per-opératoire de la PTH permet une détermination indirecte de la nature histologique de l'hyperparathyroïdie. L'HPTp peut être en rapport avec une atteinte soit mono-glandulaire, essentiellement un adénome, soit poly-glandulaire avec dans ce cas principalement hyperplasie de plusieurs glandes ou plus rarement adénomes multiples. Si le taux de qPTH reste élevé après l'ablation de la glande, pathologique ou supposée l'être, il est alors hautement probable que le patient présente une atteinte poly-glandulaire ; l'exploration cervicale devra être élargie aux parathyroïdes controlatérales. Si au contraire, le taux de qPTH décroît de plus de 50 % comparativement au taux maximum per-opératoire avant l'excision, le diagnostic d'atteinte mono-glandulaire est quasi certain et l'exploration cervicale controlatérale n'est pas indispensable. Ce moyen diagnostique per-opératoire a été utilisé avec succès dans les chirurgies premières et dans les reprises chirurgicales pour hyperparathyroïdie persistante ou récurrente (61, 62).

Une des questions essentielles que l'on est en droit de se poser est : lorsque l'imagerie plaide en faveur d'une atteinte unilatérale mono-glandulaire, le dosage per-opératoire rapide de PTH est-il indispensable à l'abord unilatéral ? Pour répondre à cette question, nous avons calculé le taux de succès de chaque technique d'imagerie pré-opératoire et la combinaison de ces techniques avec le dosage per-opératoire.

La sensibilité globale dans notre population est de 82,8 % pour l'échographie, 81,2 % pour la scintigraphie et de 82,8 % pour les deux examens combinés, en accord avec les données de la littérature (63, 64) Ces procédures de localisation sont étroitement dépendantes de l'expérience des médecins. Ces résultats sont tirés vers le haut par la grande habitude de Monsieur le Docteur Jean-Claude Mayer qui obtient une Se de 88,5 % pour l'échographie, 88,2 % pour la scintigraphie et de 90,4 % pour la combinaison des deux examens.

Dans le groupe VAPAL, l'imagerie obtient des résultats plus satisfaisants avec une sensibilité de 93,3 %, une spécificité de 97,7% et une VPP de 93,3 %. Encore plus frappant

est la validité informative de ces techniques de localisation pré-opératoire quand elles concordent vers une atteinte mono-glandulaire. La chirurgie confirmera l'atteinte mono-glandulaire suspectée par l'imagerie pour 24 des 26 patients (92,3 %), avec 23 adénomes et un carcinome parathyroïdien. L'ajout du dosage per-opératoire rapide de PTH à l'association de ces deux techniques améliore le taux de succès qui passe à 96,1 %. En soustrayant la patiente avec résultat anatomopathologique nul mais guérison clinico-biologique à 6 mois, nous obtenons dans notre population des résultats très informatifs pour la combinaison des deux techniques d'imagerie : sensibilité 96,1 %, spécificité 98,7 % et valeur prédictive positive 96,1 %. Le dosage per-opératoire n'a pas permis d'éviter l'échec dû à l'hyperplasie multi-glandulaire non diagnostiquée. Au contraire, la diminution du taux de plus de 50 % de la qPTH a amené le chirurgien à interrompre l'intervention alors que son impression clinique sur la nature hyperplasique de la glande avait été confirmée par l'analyse extemporanée et l'aurait vraisemblablement, en l'absence de dosage per-opératoire, amené à convertir le geste en CTB.

Le recours au dosage per-opératoire de qPTH reste indispensable à la VAPAL réalisée dans les cas où l'imagerie n'est pas concordante (un seul examen réalisé, échographie positive mais scintigraphie négative ou l'inverse) ou conclut à une atteinte poly-glandulaire unilatérale. Ces situations doivent être considérées comme de mauvaises indications à la VAPAL. Dans notre étude, une patiente du groupe VAPAL avait une imagerie en faveur d'une atteinte unilatérale poly-glandulaire (cf. figure n°13). L'opérateur ne retrouvera qu'une glande pathologique lors de l'exploration vidéo-assistée et l'exérèse de cette glande s'accompagnera d'une décroissance de plus de 50 % de la qPTH, confirmant l'impression clinique.

En revanche, sur le vu de ces résultats de cette étude, il n'apparaît pas indispensable de réaliser un dosage per-opératoire rapide de parathormone quand l'imagerie pré-opératoire conclue avec certitude à une atteinte mono-glandulaire. D'autres données de la littérature vont dans ce sens (65, 66). La guérison des 7 patients avec imagerie pré-opératoire en faveur d'une atteinte mono-glandulaire mais non-inclus dans cette étude en raison d'une vidéo-chirurgie sans dosage per-opératoire de PTH conforte cette idée. Les résultats de l'imagerie réalisée par Monsieur le Docteur Mayer et l'expérience de Messieurs Bresler et Brunaud permettent de défendre cette position. Toutefois, cette attitude n'est pas recommandée pour des équipes moins expérimentées où le dosage per-opératoire a toute sa place, permettant de conforter le chirurgien dans la réalisation de dissections limitées.

Pour que le dosage per-opératoire soit réellement indispensable, sa sensibilité doit être parfaite, notamment dans les atteintes multi-glandulaires, ce qui est loin d'être le cas (67). De plus, les critères de succès de la chirurgie basé sur le dosage per-opératoires ne sont pas les mêmes pour toutes les équipes.

En prenant le critère de succès de la PTH per-opératoire retenu par la majorité des équipes américaines, c'est à dire diminution au temps T+10 min de plus de 50 % de la valeur initiale de qPTH, nous aurions dépisté la patiente avec hyperplasie, mais au prix de deux conversions inutiles (2 FN). Libutti attribue les faux négatif à la variabilité de la demi-vie de la PTH et recommande l'utilisation d'une analyse cinétique de la qPTH pour déterminer le moment où la cervicotomie est réussie (68). Pour d'autres équipes, la survenue d'un pic de PTH lors de la mobilisation de la glande serait à l'origine de ces faux négatifs (69). Dans notre population, 10 patients ont présenté un pic de qPTH lors de la mobilisation d'une glande hyperfonctionnelle (cf. figure n°14).

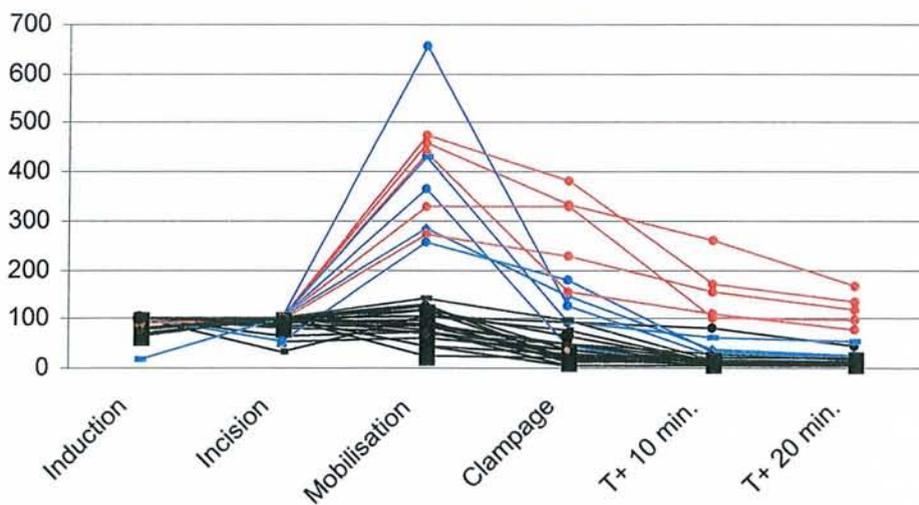


Figure n°14 : Le pic de PTH à la mobilisation de la glande.

(Courbes noires : pas de pic significatif lors de la mobilisation, n = 20 ; courbes bleues : présence d'un pic à la mobilisation, mais diminution de plus de 50 %, n = 5 ;. Courbes rouges : présence d'un pic à la mobilisation et absence de diminution de plus de 50 %, n = 5 dont 4 FN)

En ne tenant pas compte de la valeur de la qPTH lors de la mobilisation pour le calcul de la valeur pré-opératoire maximale, nous aurions effectivement diagnostiqué notre patiente avec hyperplasie diffuse, mais encore une fois cela aurait conduit à convertir à tort 4 patients pourtant guéris par la VAPAL (4 FN et 1 VP). Cinq patients, avec des pics à la mobilisation de 255 % à 655 % de la valeur maximale obtenue soit lors de l'induction ou de l'incision ont toutefois vu leur taux de qPTH décroître efficacement après l'ablation de la glande hyperfonctionnelle.

Pour d'autres équipes, le succès de la parathyroïdectomie basé sur le dosage per-opératoire se définit par une diminution de plus de 50 % du taux de PTH avec de plus normalisation du taux. Dans ces conditions, en dehors de la patiente avec hyperplasie non diagnostiquée, nous aurions eu 5 conversions inutiles.

Les temps opératoires précis auxquels doivent être effectués les dosages de la qPTH post-excision ne sont pas clairement définis. En privilégiant un dosage aux temps T+ 10 et T+ 20 minutes, nous limitons les faux négatifs, mais perdons en spécificité.

Dans notre série, la normalisation de la qPTH ne prédit pas la normalisation de la parathormonémie post-opératoire. Ce résultat est en accord avec les données d'autres études (70). Pour plusieurs auteurs, la valeur finale de la qPTH serait corrélée à la calcémie post-opératoire prédisant le succès chirurgical dans 95 à 97 % des cas (71-73). Dans notre étude, les calcémies post-opératoires à 6 semaines ou à 6 mois ne sont pas corrélées avec les valeurs finales de la qPTH (respectivement $r = -0,231$; $p = 0,259$ et $r = -0,015$; $p = 0,9435$). Toutefois, comme nous l'avons vu, la valeur prédictive positive de la guérison de la parathyroïdectomie lorsque la parathormonémie per-opératoire décroît de plus de 50 % atteint 96,7 %.

Nous avons dans notre série 17 patients (28,8 %) chez qui le taux de PTH post-opératoire reste supra normal au 6^{ème} mois de suivi, malgré une normocalcémie. De nombreuses études rapportent la persistance d'une élévation de la PTH post-opératoire chez des patients qui restent normocalcémiques (74-76). Dans certaines études, il existe une forte corrélation entre le taux de PTH pré- et post-opératoire. Nous retrouvons une corrélation significative entre la PTH à 6 semaines post-opératoire et la PTH pré-opératoire ($r = 0.55$; $p < 0,01$), mais pas de corrélation entre les taux de PTH pré- et 6 mois post-opératoire. Plusieurs

mécanismes ont été proposés pour expliquer cette élévation de la PTH post-opératoire. On retiendra la reminéralisation osseuse, une élévation de la valeur du set-point des glandes restantes (77) Certaines données disponibles montrent une association avec l'âge, la gravité de l'hyperparathyroïdie primaire et le taux plasmatique en vitamine D. Comparativement aux patients avec parathormonémie et calcémie totale normales en post-parathyroïdectomie, ces 17 patients ont un âge et un taux de vitamine 25(OH)D3 comparables.

II – CONCLUSION.

Notre étude, portant sur 59 patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire non familiale, montre que la parathyroïdectomie par cervicotomie transverse bilatérale reste la technique de référence avec un taux de guérison de 100 % (29/29). La parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord unilatéral avec dosage per-opératoire rapide de la parathormone obtient un taux de guérison légèrement inférieur (96,7 %, 29/30). Toutefois, pour une population sélectionnée et entre les mains de chirurgiens entraînés, cette technique chirurgicale, mini-invasive, est une alternative intéressante à la « classique » cervicotomie transverse bilatérale. En effet, sans allongement de la durée opératoire malgré un temps d'installation non négligeable, elle permet une réduction significative de la durée d'hospitalisation et un gain esthétique substantiel.

La sélection de la population pouvant bénéficier de la VAPAL est la condition du taux de succès de cette technique. En effet, il est important de respecter les contre-indications de la VAPAL (telles qu'un antécédent familial de NEM, un antécédent de radiothérapie cervicale...), mais également d'obtenir une détection fiable pré-opératoire de la glande hyperfonctionnelle. Dans notre étude, pour le sous-groupe avec imagerie pré-opératoire concordante en faveur d'une atteinte uni-glandulaire, la sensibilité et la spécificité de la combinaison écho-scintigraphie sont extrêmement bonnes, respectivement à 96 et 98,7 % et permettent sereinement de réaliser une parathyroïdectomie vidéo-assistée. Cependant, la valeur informative de ces examens reste clairement opérateur-dépendant. En se basant sur la grande capacité de Monsieur le Docteur Mayer à différencier les glandes saines et pathologiques naît la possibilité de réaliser une chirurgie mini-invasive unilatérale. Dans ce sous-groupe, confié entre les mains expertes de Monsieur le Professeur Bresler et de Monsieur le Docteur Brunaud, la parathyroïdectomie peut être réalisée avec ou sans dosage per-opératoire de PTH.

Les mauvaises indications à la VAPAL sont les cas où l'imagerie pré-opératoire n'est pas concordante (un seul examen réalisé, échographie positive mais scintigraphie négative ou l'inverse) ou conclut à une atteinte poly-glandulaire unilatérale. Si une VAPAL est décidée, le dosage per-opératoire de qPTH s'impose.

Quelle que soit la technique employée, l'opération ne doit être interrompue que si l'ensemble des données disponibles converge vers la notion de la résection complète du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel. Dans cette optique, le dosage per-opératoire rapide de la PTH doit rester une aide mise à la disposition du chirurgien procédant à une parathyroïdectomie vidéo-assistée. Rien de plus. Même si sa valeur prédictive positive est élevée, ce n'est pas le seul résultat du dosage qui doit être pris en compte pour décider ou non l'arrêt de l'opération. Les conclusions de l'examen anatomopathologique extemporané sont tout aussi importantes dans la prise de décision du chirurgien. Personnellement, je considère que l'élément qui doit peser le plus dans la balance est l'expérience de l'opérateur. L'exemple de notre patiente avec hyperplasie des 4 glandes non diagnostiquée par le dosage per-opératoire est des plus démonstratifs.

Seule la rencontre des résultats du dosage per-opératoire et de l'examen anatomopathologique avec le jugement du chirurgien (aspect, consistance, localisation de la glande comparativement aux données de l'imagerie) peuvent permettre l'amélioration du taux de réussite de l'abord unilatéral vidéo-assisté et donc limiter le recours aux parathyroïdectomies par cervicotomie transverse bilatérale pour l'HPTp sporadique non familiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUBOST C. Parathyroïdes *In* : Endocrinologie Chirurgicale / éd. par Charles Proyes et Claude Dubost. Rungis : Medsi / Mc GRAW-HILL, 1991. p. 55-96.
2. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. NIH Consensus Statement Online 1990 oct 29-31, 8(7):1-8.
3. BILEZIKIAN JP, POTTS JT JR, FULEIHAN GE, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism : a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;15(suppl. 2):N2-N11.
4. TISSEL LE, HANSSON G. Natural history of treated primary hyperparathyroidism. *In* : Clark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphie : Saunders, 1997. p. 231-326.
5. SPIEGEL AM, EASTMAN ST, ATTIE MF, et al. Intraoperative measurements of urinary cyclic AMP to guide surgery for primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1980;303:1457-1560.
6. LEVIN KE, CLARK OH. The reasons for failure in parathyroid operations. *Arch Surg.* 1989;123:911-915.
7. MALLETTE LE. Regulation of blood calcium in humans. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1989;18(3):601-610.
8. HABENER JF, ROSENBLATT M, POTTS JT JR. Parathyroid hormone : biochemical aspect of biosynthesis, secretion, and metabolism. *Physiol Rev.* 1984;64:985-1053.
9. MAYER H, BREYEL E, BOSTOCK C, et al. Assignment of the human parathyroid hormone gene to chromosome 11. *Hum Genet.* 1983;64:283-285.
10. GREY A, MITNICK MA, SHAPSES S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3450-3454.
11. BROWN EM . Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol rev.* 1991;71:371-411.

12. MOALLEM E, KILAV R, SILVER J, et al. RNA-protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem*. 1998;273:5253-5259.
13. CHATTOPADHYAY N, MITHAL A, BROWN EM. The calcium-sensing receptor : a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev*. 1996;17(4):289-307.
14. BROWN EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med*. 1999;106:238-253.
15. AGUS ZS, GARDNER LB, BECK LH, et al. Effects of parathyroid hormone on renal tubular reabsorption of calcium, sodium and phosphate. *Am J Physiol*. 1973;224:1143-1148.
16. BOUIHTIAUY I, LAJEUNESSE D, BRUNETTE MG. The mechanism of parathyroid hormone action on calcium reabsorption by the distal tubul. *Endocrinology*. 1991;128:251-258.
17. BACSKAI BJ, FRIEDMAN PA. Activation of latent Ca²⁺ channels in renal epithelial cells by parathyroid hormone. *Nature*. 1990;347:288-391.
18. LI J, SAROSI I, YAN XQ, et al. Rank is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that control osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;15 :1566-1571.
19. ENDOCRINE SOCIETY ANNUAL MEETING. Congrès international (84 : 2002 : San Francisco). Bethesda : The Endocrine Society Press, 2002. OR2-2, 67.
20. NEMERE I, SCHWARTZ Z, PEDROZO H, et al. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1353-1359.
21. BARSONY J, RENYI I, MCKOY W. Subcellular distribution of normal and mutant vitamin D receptors in living cells. *J Biol Chem*. 1997;272:5774-5782.
22. NORMAN AW. Receptors for 1 α ,25(OH)₂D₃: Past, present, and future. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1360-1369.
23. BALSAN S, GARABEDIAN M, LARCHET M, et al. Long term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamine D. *J Clin Invest*. 1986;77:161-67.
24. DUPRET J-M, BRUN P, PERRET C, et al. Transcriptional and post-transcriptional regulation of vitamin D-dependent calcium-binding protein gene expression in the rat duodenum by 1.25-dihydroxycholecalciferol. *J Biol Chem*. 1987;262:16553-16557.

25. PANNABECKER TL, CHANDLER JS, WASSERMAN RH. Vitamin D-dependent transcriptional regulation of the intestinal plasma membrane calcium pump. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;213:499-505.
26. WERMERS RA, KHOSLA S, ATKINSON EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism : a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med.* 1997;126:433-440.
27. CHRISTENSSON T, HELLSTROM K, WENGLER B, et al. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand.* 1976;200:131-137.
28. JORDE R, BONAA KH, SUNDSFJORD J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening : the Troms Study. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:1164-1169.
29. SORVA A, VALVANNE J, TILVIS RS. Serum ionized calcium and the prevalence of primary hyperparathyroidism in age cohort 75, 80 and 85 years. *J Intern Med.* 1992;231:309-312.
30. KLEEMAN CR, NORRIS K, COBURN JW. Is the clinical expression of primary hyperparathyroidism a function of the long-term vitamin D status of the patient ? *Min Electrolyte Metab.* 1987;13:305-310.
31. PALMER M, JAKOBSSON S, AKERSTOM G, et al. Prevalence of hypercalcemia in a health survey : a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:39-46.
32. LAWSON ML, MILLER SF, ELLIS G, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric hospital. *Q J Med.* 1996 ;89:921-932.
33. SILVERBERG SJ, SHANE E, DE LA CRUZ L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4:283-291
34. GUO CY, THOMAS WEG, AL-DEHAIMI AW, et al. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3487-3491.
35. GREY AB, STAPLETON JP, EVANS MC, et al. Accelerated bone loss in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (oxf).* 1996;44:697-702.
36. SILVERBERG SJ, SHANE E, DE LA CRUZ L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4:283-291.

37. GREY AB, CUNDY TF, REID JR. Continuous combined oestrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone mineral density at the hip and spine in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (oxf)*. 1994;40:671-677.
38. SILVERBERG SJ, LOCKER FG, BILEZIKIAN JP. Vertebral osteopenia : a new indication of surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4007-4012.
39. SILVERBERG SJ, SHANE E, JACOBS TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N. Engl. J. Med*. 1999;341(17): 1249-1255.
40. PEACOCK M, ROBERTSON WG. Urinary calcium stone disease. In : Endocrinology / éd. Par Leslie J. DEGROOT, DeGroot. Philadelphia : WB Saunders Company, 1989.-p. 1111-1132.- (Endocrine glands-Diseases).
41. OGINO K, BURKHOF D, BILEZIKIAN JP. The hemodynamique basis for the cardiac effect of parathyroid hormone parathyroid hormone-related protein. *Endocrinology*. 1995;136:3024-3030.
42. PALMER M, ADAMI HO, BERGSTROM R, et al. Mortality after surgery for PHPT. *Surgery*. 1987;102:1-7.
43. HEDBACK G, TISELL LE, BENGTSSON BA, et al. Premature death in patients operated on for PhPT. *World J Surg*. 1990;14:829-835.
44. WERMERS RA, KHOSLA S, ATKINSON EJ, et al. Survival after diagnosis of PHPT : a population based study. *Am J Med*. 1998.104:115-122.
45. LUNDGREN E, LIND L, PALMER M, et al. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 2001;130:978-958.
46. SANCHO JJ, ROUCO J, RIERA R, et al. Long-term effects of parathyroidectomy for PHPT on arterial hypertension. *World J Surg*. 1992;16:732-735.
47. UTIGER RD. Treatment of primary hyperparathyroidism (editorial). *N Engl J Med*. 1999;341(17):1301-1302.
48. TALPOS GB, BONE HG 3RD, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism : patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery*. 2000;128(6):1013-1020.
49. SCHOLZ DA, PURNELL DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism : 10-year prospective study. *Mayo Clin. Proc*. 1981;56:473.

50. AKERSTROM G, MALMAEUS J, BERGSTROM R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95:14-21.
51. PYRTEK LJ, MCCLELLAND AD. Primary surgery for hyperparathyroidism: the lateral approach after preoperative ultrasonographic localization. *Am J Surg*. 1983;145(4):503-507.
52. GAGNER M. Endoscopique subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1996;83:865-875.
53. COAKLEY AJ, KETTLE AG, WELLS CP, et al. ^{99m}Tc sestamibi – a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989;10:791-794
54. NUSSBAUM SR , THOMPSON AR, HUTCHESON KA, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery*. 1988;104:1121-1127.
55. MICCOLI P, BENDINELLI G, VIGNALI E, et al. Endoscopic parathyroidectomy : report of an initial experience. *Surgery*. 1998;8:227-232.
56. GAUGER PG, REEVE TS, DELBRIDGE LW. Endoscopically assisted minimally invasive parathyroidectomy. *Br J Surg*. 1999;86:1563-1566.
57. HENRY JF, IACOBONE M, MIRALLIE E, et al. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2001;130(6):999-1004.
58. DILLAVOU ED, COHN H. Minimally invasive parathyroidectomy: 101 consecutive cases from a single surgeon. *J Am Coll Surg*. 2003;197:1-7.
59. IKEDA Y, TAKAMI H. Endoscopic parathyroidectomy. *Biomed & Pharmacother*. 2000; 54(Suppl 1):52-56.
60. MICCOLI P, BERTI P, CONT M, et al. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy : lesson learn from 137 cases. *J Am Coll Surg*. 2000;191:613-618.
61. BOGGS JE, IRVIN GL, MOLINARI AS, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery*. 1996;120:954-958.
62. IRVING GL, MOLINARI AS, FIGUEROSA C, et al. Improved succes rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg*. 1998;229:874-879.
63. PERRIER N, ITUARTE P, MORITA E, et al. Parathyroid surgery-separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1024-1029.

64. CAIXAS A, BERNA L, HERNANDEZ A, et al. Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997;121:535-541.
65. MIURA D, WADA N, ARICI C, et al. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J. Surg*. 2002;26:926-930.
66. AGARWAL G, BARAKATE MS, ROBINSON B, et al. Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy : a cost-effectiveness study. *Surgery*. 2001;130(6):963-970.
67. GAUGER PG, AGARWAL G, ENGLAND BG, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. *Surgery*. 2001;130:1005-1010.
68. LIBUTTU SK, ALESANDER HR, BARTLETT DL, et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery*. 1999;126(6):1145-1151.
69. YANG GP, LEVINE S, WEIGEL RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause false-negative intraoperative assay result. *Arch Surg*. 2001;136:945-949.
70. STARR FL, DECRESCE R, PRINZ RA. Normalisation of intraoperative parathyroid hormone does not predict normal postoperative parathyroid hormone levels. *Surgery*. 2000;128(6):930-936.
71. BOGGS JE, IRVIN GL, MOLINARI AS, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery*. 1996;120:954-958.
72. IRVIN GL, DERISO GT. A new, practical intraoperative PTH assay. *Am J Surg*. 1994;168:466-468.
73. GARNER SC, LEIGHT GS JR. Initial experience with intraoperative PTH determination in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1999;126:1132-1137.
74. BERGENFELZ A, VALDEMARSSON S, TIBBLIN S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery*. 1996;119:624-633.

75. TISELL LE, JANSSON S, NILSSON B, et al. Transient rise in intact parathyroid hormone concentration after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:665-669.
76. ROBERTSON GS, JOHNSON PR, BOLIA A, et al. Long-term results of unilateral neck exploration for preoperatively localized nonfamilial parathyroid adenomas. *Am. J. Surg.* 1996;172:311-314.
77. MIMURA Y, KANAUCHI H, OGAWA T, et al. Intraoperative elevation of intact PTH in the presence of normocalcemia after successful surgery for primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 1998;45:609-616.

ABBREVIATIONS



<u>aHPTp</u> :	hyperparathyroïdie primaire asymptomatique
<u>AMPc</u> :	adénosine monophosphate cyclique
<u>CaSR</u> :	calcium-sensor receptor, récepteur sensible au calcium
<u>CTB</u> :	parathyroïdectomie par cervicotomie transverse bilatérale
<u>CYP</u> :	cytochrome P
<u>DMO</u> :	densité minérale osseuse
<u>DS</u> :	déviaton standard
<u>FN</u> :	faux négatif
<u>FP</u> :	faux positif
<u>GPCRs</u> :	récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G
<u>HPTp</u> :	hyperparathyroïdie primaire
<u>IL6</u> :	interleukine 6
<u>IP3</u> :	inositol 3 phosphate
<u>MAPK</u> :	mitogen-activated protein kinases
<u>M-CSF</u> :	macrophage colony-stimulating factor
<u>NEM</u> :	néoplasie endocrinienne multiple
<u>ODF</u> :	ostéoclast-differentiating factor = RANKL ou TRANCE
<u>OMS</u> :	organisation mondiale de la santé
<u>Pb</u> :	paire de bases
<u>PKC</u> :	protéine kinase C
<u>PTH ou PTH₁₋₈₄</u> :	parathormone
<u>qPTH</u> :	quick parathyroid hormone, dosage per-opératoire rapide de la parathormonémie
<u>RLU</u> :	relative light units, unités relatives de lumière
<u>R1PTH</u> :	récepteur de type 1 à la PTH
<u>RXR</u> :	récepteur de l'acide rétinoïque
<u>Se</u> :	sensibilité
<u>Sp</u> :	spécificité
<u>UVB</u> :	ultraviolets B
<u>VAPAL</u> :	parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord latéral

<u>VDR</u> :	Vitamin D Receptor, récepteur de la vitamine D
<u>VDRE</u> :	Vitamine D Regulatory Element
<u>VN</u> :	vrai négatif
<u>VP</u> :	vrai positif
<u>VPP</u> :	valeur prédictive positive
<u>1,25 (OH)₂ D₃</u> :	vitamine D ₃



VU

NANCY, le **10 JUILLET 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **G. WERYHA**

NANCY, le **2 SEPTEMBRE 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur **M.C. BENE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **8 SEPTEMBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïde primaire non familiale (HPTp). La parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord unilatéral (VAPAL) avec dosage per-opératoire de la parathormone est une nouvelle approche mini-invasive. Dans le but d'évaluer les bénéfices et les contraintes de la VAPAL, comparativement à la cervicotomie transverse bilatérale (CTB), une étude prospective, non randomisée a été menée de juin 2000 à décembre 2002.

Patients et méthodes : 48 femmes et 11 hommes ont été inclus. Tous ont bénéficié d'une imagerie pré-opératoire comprenant échographie (n=59) et scintigraphie MIBI 99mTc (n=58). 29 CTB et 30 VAPAL ont été réalisées. Dans le groupe VAPAL, l'exérèse du tissu parathyroïdien pathologique se définit par une diminution de plus de 50 % de la qPTH aux temps T+10 et T+20 minutes post-excision, comparativement au maximum avant excision. La calcémie et la PTH étaient surveillées à la 6^{ème} semaines et au 6^{ème} mois post-opératoires.

Résultats : En pré-opératoire, la calcémie et la PTH moyennes étaient respectivement à 115,1 mg/l et 185,7 pg/ml. La sensibilité était de 82,8 % pour l'échographie, 81,2 % pour la scintigraphie et de 82,8 % pour ces examens combinés. Dans le groupe VAPAL, l'exérèse a été suivie dans tous les cas d'une chute significative de la qPTH (1 faux positif). Le taux de guérison est de 96,7% dans le groupe VAPAL contre 100% dans le groupe CTB. La durée opératoire moyenne est comparable dans les deux groupes mais la durée d'hospitalisation est significativement réduite ($p < 0,01$) pour le groupe VAPAL.

Conclusion : Pour une atteinte uni-glandulaire en écho-scintigraphie, la VAPAL est une bonne alternative à la CTB, qui reste la technique de choix en cas d'antécédent de cervicotomie, de radiothérapie cervicale, de goitre multinodulaire, d'un repérage incertain de la glande pathologique par l'imagerie ou d'une suspicion d'atteinte poly-glandulaire.

Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Prospective, un-randomized study of bilateral neck exploration compared with video-assisted parathyroidectomy with intraoperative quick parathyroid hormone assay.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2003
Endocrinologie et maladies métaboliques

MOTS CLEFS : Hyperparathyroïdie primaire ; chirurgie ; parathormone ; biologie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDŒUVRE LES NANCY Cedex
