



HAL
open science

Score calcique coronaire chez les patients hyperparathyroïdiens primaires : étude prospective d'une cohorte de 144 patients

Omar Koubaity

► **To cite this version:**

Omar Koubaity. Score calcique coronaire chez les patients hyperparathyroïdiens primaires : étude prospective d'une cohorte de 144 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-04340915

HAL Id: hal-04340915

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04340915v1>

Submitted on 18 Dec 2023

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-thesesexercice-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

Omar KOUBAITY

09/11/2018

Score calcique coronaire chez les patients
hyperparathyroïdiens primaires : étude prospective
d'une cohorte de 144 patients

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Valérie Croise-Laurent,

Présidente du Jury

M. le Professeur Laurent Brunaud,

Directeur de thèse

M. le Professeur Damien Mandry,

Juge

Mme le Docteur Isabelle Petit,

Juge



24 octobre 2018

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Asseseurs

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : /

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIRO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2e sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

3e sous-section *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT- MAILLERET

4e sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : *(Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

2e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian ABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3e sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4e sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER - Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET -

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1re sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

2e sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD -

Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL - Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT - Docteur Julien BROSEUS - Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE - Docteur Guillaume VOGIN

4e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1e sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX - Docteur Anthony LOPEZ

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2e sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT

3e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIEOBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS –
Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Présidente du jury,

**Madame le Professeur Valérie CROISE-LAURENT,
Professeur de Radiologie**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir fait partager vos connaissances en imagerie, votre rigueur ainsi que votre esprit de synthèse, que l'on retrouve à chacun de vos enseignements.

Nous vous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous portez à l'amélioration de nos travaux de présentations et de nous pousser à donner le meilleur de nous-même.

Nous vous sommes également reconnaissant de votre engagement auprès des internes, nous soutenant dans nos démarches notamment durant mon année en tant que référent.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Laurent Brunaud,

Professeur de chirurgie digestive,

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous conduire à travers ce travail de thèse.

Nous vous remercions pour votre aide continue, votre disponibilité.

Nous vous remercions de nous avoir transmis l'intérêt que vous portez à cette pathologie parathyroïdienne, et de nous avoir permis d'en faire une étude clinique.

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

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Damien MANDRY,
Professeur de Radiologie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Merci pour vos encouragements, réponses et conseils. Nous avons également apprécié vos qualités pédagogiques en cours et notamment vos cas pratiques interactifs aux consoles de post-traitement.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

**Madame le Docteur Isabelle PETIT,
Docteur et Praticien Hospitalier en Radiologie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce dernier.

Merci de m' avoir tant appris durant ces deux semestres à Brabois, tant en imagerie diagnostique qu'en interventionnel. Votre calme, votre humour, et vos explications sont une chance pour les internes.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Mes Maîtres d'internat :

M. le Professeur Régent, M. le Professeur Blum, M. le Professeur Gondim Teixeira, M. le Professeur Bracard, M. le Professeur Anxionnat, M. le Professeur Braun, M. le Professeur Pilleul.

Mme le Docteur Sido, Mme le Docteur Martin-Bertaux, Mme le Docteur Lafitte, Mme le Docteur Gavanier, Mme le Docteur Bravetti, Mme le Docteur Viard, Mme le Docteur Branchu, Mme le Docteur Guerard, M. le Docteur Tissier, M. le Docteur Orry, M. le Docteur Lecoanet.

Mme le Docteur Lecocq-Teixera, Mme le Docteur Raymond, Mme le Docteur Grandhayé, Mme le Docteur Chanson, Mme le Docteur Formery, Mme le Docteur Bonarelli, M. le Docteur Louis, M. le Docteur Meyer, M. le Docteur Kechidi, M. le Docteur Bakour, M. le Docteur De Verbizier, M. le Docteur Padoin

Mme le Docteur Schmitt, Mme le Docteur Derelle, Mme le Docteur Planel, Mme le Docteur Beuret, Mme le Docteur Barbier, M. le Docteur Liao, M. le Docteur Tonnelet, M. le Docteur Even.

Mme le Docteur Bezaz, M. le Docteur Henrot, M. le Docteur Troufléau, M. le Docteur Boyer, M. le Docteur Oldrini, M. le Docteur Lesanne.

Mme le Docteur Grentzinger, M. le Docteur Fagniez, M. le Docteur Bassnagel, M. le Docteur Geissler.

Mme le Docteur Cuinet, Mr le Docteur Mastier, Mr le Docteur Bouhamama, Mr le Docteur Ricoeur.

Mme le Docteur Renkes, Mme le Docteur Guarana, M. le Docteur Godet, M. le Docteur Wagner, M. le Docteur Baillot, M. le Docteur Mathey.

Mme le Docteur Allard, M. le Docteur Mirgaine, M. le Docteur Tubail.

Vous êtes les principaux fondateurs de mes connaissances radiologiques, médicales et chirurgicales.

Puissiez-vous en être infiniment remerciés et recevoir l'expression de mon profond respect et de mon admiration.

A ma mère, qui nous comble d'amour au quotidien, merci de prendre soin de nous comme tu le fais depuis toujours. Cette vocation je te la dois en partie, et tes précieux conseils finissent par porter leurs fruits.

A mon père, qui nous a inculqué le respect des autres et nos valeurs, en plus de m'avoir entraîné au calcul mental depuis tout petit.

A Majda, grande soeur et seconde mère à la fois, je n'ai pas réussi à développer la fibre de la recherche scientifique aussi bien que toi mais j'y aspire. Je sais que les médecins peuvent parfois faire des erreurs de prescriptions, mais c'est uniquement pour tester la réactivité des pharmaciens!

A Hinde, ma soeur, toi qui ne pensais pas un jour travailler dans le domaine médical, c'est lui qui est venu à toi, si tes collègues pouvaient plancher sur un autre sujet que l'intelligence artificielle en radiologie cela nous arrangerait!

A Ismail, mon frère, que j'ai martyrisé toute notre enfance, aujourd'hui je suis fier de toi et tu deviens un modèle pour ceux qui t'entourent, je suis certain que ta sympathie effacera la crainte du dentiste!

A Nicolas, tu fais partie de la famille, je suis heureux d'avoir pu compter sur toi depuis ma P1, et aujourd'hui je vous souhaite beaucoup de bonheur.

A mes amis :

Gauthier, ami, colocataire, collègue, la liste est longue... 4 années d'amitié, de souvenirs (et de photos) et le plus sympa reste à venir!

Romain, pour tous ces bons moments, ces fous rires inopinés, ces débriefes à rallonge, ces conseils, une chance de te compter parmi mes amis.

Pierre, à nos souvenirs dans cette colocation, tes cours de danse à n'en plus finir, tes petits plats mijotés, tes tableaux Excel (Axelle ?)...

Salomé, je ne compte plus nos années d'amitié, mais celle-ci est sincère et pleine de bons souvenirs.

Aude, pour tes petits pas de danse révolutionnaires depuis la salle télé de l'internat.

Bérangère, pour toutes ces heures à revisiter la variété française.

Inès, pour la gastronomie orientale qui n'a plus de secrets pour toi.

Manon, pour tes conseils et ta disponibilité, on se souviendra de notre tout premier jour d'internat, il faisait beau et les oiseaux chantaient non ?

Christophe, pour tes coups droits ravageurs au tennis du Saulcy, où l'on pouvait se demander si ton épaule allait partir avec.

Solène, Julia, Ayla, pour tous les sujets développés dans le B groupe.

Pierre, à ce merveilleux pull Sunday.

Eddy, pour ces situations improbables et ces fous rires dont tu as le secret.

François, ZUZU, parce qu'on s'en...

Charles, à ces petits apéros sympas chez toi.

Michael, à tes solos de guitare enflammés.

Waled, à ton rire communicatif, voire contagieux !

A tous ceux qui ont rythmé mes journées/soirées lorraines :

Camille, Johanna, Delphine, Mikael, Kunga, Jauffrey et Jauffray, Thomas, Colin, Guillaume, Jérémy, Nicolas, Elodie, Raphaëlle, Célestine, Aurélien...

A mes co-internes de Radiologie, notamment Aymeric, Mathieu, Matthieu, Alexandre, Matthias, Doriane, Nicolas, Céline, Mehdi, Hélène, Emmanuel, Antoine, Gwen, François, Gauthier... j'ai été très heureux de partager avec vous ces années de formation. Nous avons beaucoup appris ensemble et je vous remercie pour tous ces moments.

A toutes les équipes de manipulateurs, de secrétaires et d'infirmiers des différents services de Nancy Brabois, Guilloz, Neuroradiologie, ICL, Majorelle, Mercy et du Centre Léon Bérard. Cela a été un plaisir de travailler avec vous chaque jour, le plus souvent dans la joie et la bonne humeur.

Aux Strasbourgeois depuis mes années à la fac :

Benjamin, Julien, Romain, Lionel, Max, Nicolas, Samir, Mehdi, Mauricio...

A Alexandra Elbakyan, pour l'accès aux ressources universitaires.

A Hélène Rousseau, pour son apport dans l'établissement des analyses statistiques.

A Mr Chaghouri, pour son savoir-faire.

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 ».

ABBREVIATIONS

CACS : Coronary Artery Calcium Scoring

CC : Clairance de la créatinine

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology

FRS : Framingham Risk Score

HPT1 : Hyperparathyroïdie primaire

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IC : Insuffisance cardiaque

IVA : Interventriculaire antérieure

PTH : Parathormone

MCV : Maladies cardio-vasculaires

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie des glandes parathyroïdes. (Image VLC research OPHYS).....	21
Figure 2 : Changing clinical presentation of HPT1 [7]	24
Figure 3 : Rôle de la parathormone lors d'une hypocalcémie (Source EMC).....	24
Figure 4 : Reformation en rendu de volume de glande thyroïde (bleu) et parathyroïde (rouge)(Images PACS CHRU Nancy).	29
Figure 5: Tomoscintigraphie d'un adénome parathyroïdien (image SFEndocrino.org) ..	30

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	17
TABLE DES FIGURES	18
PREMIERE PARTIE	21
I) GENERALITES	21
A) Anatomie modale.....	21
B) Ectopies glandulaires	22
C) Vascularisation.....	22
D) Histologie	22
II) HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE	23
A) Epidémiologie.....	23
B) Physiopathologie.....	24
C) Clinique	25
1) Symptômes liés à l'hypercalcémie.....	25
2) Manifestations rénales	25
3) Manifestations cardiovasculaires.....	25
4) Manifestations osseuses	25
D) Biologie	26
1) Parathormone.....	26
2) Calcémie.....	26
3) Hypophosphatémie	26
E) Imagerie.....	26
1) Echographie.....	26
2) Scanner.....	27
3) Scintigraphie	29
4) IRM.....	31
F) Diagnostic différentiel	33
G) Traitement.....	33
1) Médical	33
2) Chirurgical.....	34

III) HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE	36
A) Définitions.....	36
B) Epidémiologie.....	37
C) Physiopathologie	38
1) Hypertension artérielle.....	38
2) Insuffisance cardiaque.....	39
3) Calcifications cardiaques et vasculaires	39
4) Hypertrophie ventriculaire	40
5) Métabolisme glucidique.....	41
6) Métabolisme lipidique.....	41
IV) SCORE CALCIQUE CORONAIRE	41
A) Introduction	41
B) Calcifications coronaires	41
C) Acquisition du CACS.....	43
D) CACS et irradiation :	44
E) CACS et risque cardio-vasculaire	44
F) Indications actuelles	46
G) Interprétation et étude MESA	46
H) Valeur pronostique du CACS nul chez les sujets asymptomatiques.....	47
I) Quand remesurer le CACS.....	48
J) CACS chez les patients symptomatiques et les diabétiques	49
DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE.....	51
I) INTRODUCTION.....	51
II) MATERIEL ET METHODES.....	52
III) RESULTATS	56
IV) DISCUSSION	61
V) CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE.....	65

PREMIERE PARTIE

I) GENERALITES

A) Anatomie modale

Les glandes parathyroïdes sont situées dans la région cervicale antérieure péri-thyroïdienne Figure1. L'on distingue les parathyroïdes supérieures et inférieures, elles sont au nombre de quatre dans plus de 80% des cas[1].

Les parathyroïdes supérieures: P4 se situent à la jonction du 1/3 supérieur et 1/3 moyen du bord postéro interne du lobe thyroïdien en situation postérieure par rapport au nerf récurrent.

Les parathyroïdes inférieures: P3 ont une aire de dispersion plus importante au-dessus de l'artère thyroïdienne inférieure en situation pré récurrentielle.

Il existe un certain degré de polymorphisme des parathyroïdes, compactes, ovoïdes, falciformes et lobulées où la masse glandulaire peut être fragmentée, bi ou tri-lobulée.

Chaque glande mesure au maximum 8mm de long, 4mm de large et 2 mm d'épaisseur et pèse chacune de 20 à 50mg. Un poids supérieur à 60mg par glande est considéré comme pathologique.

La position des glandes parathyroïdes est variable et c'est tout l'enjeu de la chirurgie et de l'imagerie parathyroïdienne : localiser les parathyroïdes pathologiques.

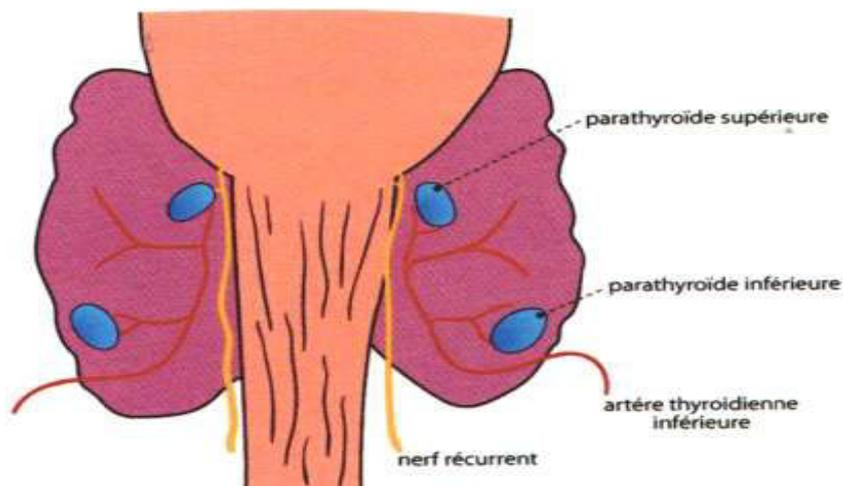


Figure 1: Anatomie des glandes parathyroïdes. (Image VLC research OPHYS)

B) Ectopies glandulaires

On distingue deux types d'ectopies :

- Ectopie congénitale, conséquence de migrations embryonnaires pathologiques (surtout P3).

- Ectopies acquises, par migration secondaire suite à un mécanisme de gravité (surtout P4).

Les localisations ectopiques des glandes parathyroïdes supérieures sont surtout: rétro-oesophagiennes et inter-trachéo-oesophagiennes, latéropharyngées et rétro pharyngées, intercricothyroïdiennes, intrathyroïdiennes (rares 1,5% des ectopies).

Les localisations ectopiques des glandes parathyroïdes inférieures sont: thymiques, prétrachéales, préthyroïdiennes, intrathyroïdiennes, sous-angulomandibulaires, médiastinales.

C) Vascularisation

Elle est de type terminale unique, l'artère glandulaire pénètre au niveau du hile avant de se diviser. L'afférence par l'artère thyroïdienne inférieure est prépondérante dans 80% à 90% des cas. L'artère glandulaire provient de l'artère thyroïdienne inférieure ou de l'arcade marginale postérieure d'Halsted et Evans. La parathyroïde supérieure peut être vascularisée par la branche de division la plus postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure. Le drainage veineux se fait par un réseau superficiel sous capsulaire.

Les parathyroïdes supérieures se drainent vers les veines thyroïdiennes supérieures ou moyennes et les parathyroïdes inférieures vers les veines thyroïdiennes inférieures.

D) Histologie

Les trois lésions fondamentales responsables des hyperparathyroïdies primaires (HPT1) sont l'adénome, l'hyperplasie et le carcinome. Elles peuvent être parfois difficiles à caractériser du fait du manque de spécificité des lésions anatomopathologiques permettant de les distinguer les unes des autres.

L'adénome est une tumeur bénigne, simple dans 80% à 90% des hyperparathyroïdies primaires, et double dans 4% à 8% des cas [2].

Les hyperplasies représentent 5 à 10% des hyperparathyroïdies primaires, peuvent être définies par l'existence de quatre glandes augmentées de volume. Selon certains auteurs, la plupart des lésions des parathyroïdes étiquetées adénomes seraient en réalité des lésions d'hyperplasie asymétrique[2]. Elles sont sporadiques dans 75% des cas ou familiales (NEM1, NEM2, HPT familial...).

Les carcinomes parathyroïdiens s'observent à tout âge sans prédominance de sexe. Ils sont sporadiques, de survenue de novo ou plus rarement dans le cadre d'une HPT secondaire mais sont extrêmement rares moins de 1% des causes d'hyperparathyroïdie primaire[2].

II) HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

A) Epidémiologie

L'HPT1 se rencontre principalement à partir de la cinquième décennie et est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'incidence annuelle est de 21,6 cas pour 100 000 personnes[3]. La femme ménopausée paraît particulièrement atteinte puisque la prévalence serait de 21 pour 1000 femmes entre 55 et 75 ans, alors que la prévalence globale est d'un cas pour 1000 sujets normaux.

La cause la plus fréquente de l'HPT1 est l'adénome d'une des quatre glandes parathyroïdiennes.

L'HPT1 asymptomatique est une entité apparue au cours de ces trois dernières décennies au vu du dosage quasi systématique du calcium lors des bilans biologiques de dépistage principalement pour d'autres pathologies. Cette dernière a déjà fait l'objet, au cours des vingt-cinq dernières années, de quatre consensus internationaux qui ont réévalué le bilan complémentaire, les indications thérapeutiques et se sont intéressés à l'émergence d'HPT1 à calcémie normale[4, 5].

La présentation clinique est le reflet de l'hypercalcémie et de l'atteinte de plusieurs organes, principalement le système cardiovasculaire, l'os et le rein. Le diagnostic est

biologique, facile quand on observe une augmentation de la calcémie et de l'hormone parathyroïdienne, plus difficile quand l'un de ces deux paramètres est normal.

Dans la plupart des cas, l'HPT1 est détectée fortuitement lors d'une hypercalcémie et par 70 à 80% des patients sans signes ni symptômes de maladie [6]. La figure 2 montre comment les caractéristiques cliniques ont changé au cours du siècle dernier.

	1930–1970	1970–2000
Nephrolithiasis	51–57%	17–37%
Hypercalciuria	36%	40%
Overt skeletal disease	10–23%	1.4–14%
Asymptomatic	0.6–18%	22–80%

Figure 2 : Changing clinical presentation of HPT1 [7]

B) Physiopathologie

L'hyperparathyroïdie primaire est la conséquence d'une production excessive, inappropriée d'hormone parathyroïdienne ayant pour conséquence métabolique une hypercalcémie (Figure 3). Dans 2% des cas elle s'associe à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM 1 ou 2)[5].

La physiopathologie de l'HPT1 est une perte de rétrocontrôle de la sécrétion parathyroïdienne aux variations du calcium extracellulaire dans le cas des adénomes et à une augmentation du nombre des cellules sécrétantes dans les hyperplasies[3].

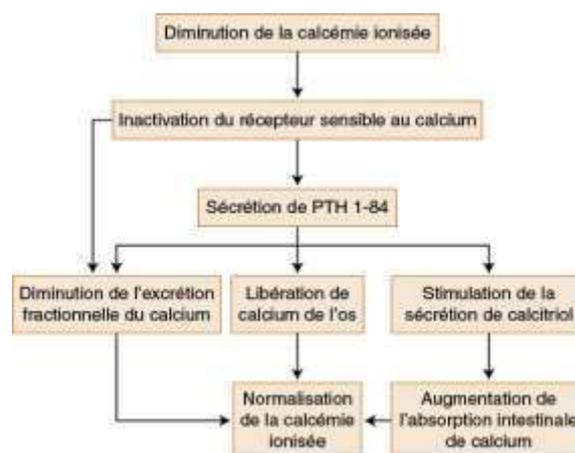


Figure 3 : Rôle de la parathormone lors d'une hypocalcémie (Source EMC).

C) Clinique

1) Symptômes liés à l'hypercalcémie

Ils sont rarement révélateurs de l'HPT1, à types de symptômes neuromusculaires, psychiques (asthénie, dépression, confusion), gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, amaigrissement, constipation). Les troubles psychiques sont significativement plus fréquents sous la forme d'obsession-compulsion, d'hypersensibilité, de dépression, d'anxiété, d'agressivité, d'idéation paranoïaque et évoluent favorablement rapidement après la chirurgie parathyroïdienne[8]. La non-spécificité de ces symptômes rend difficile le fait de les rapporter de manière certaine à l'HPT1. La pancréatite aiguë ou chronique est très rare (1,5 à 7 % des cas).

2) Manifestations rénales

La maladie lithiasique n'est actuellement observée que dans 15 à 20 % des HPT1 (7 % des hyperparathyroïdies asymptomatiques). Elle est surtout présente chez le sujet jeune et chez l'homme. L'HPT1 représente 5 à 10 % des étiologies des lithiases rénales. En présence d'une atteinte rénale, le risque de nouvelles lithiases ou d'évolution vers l'insuffisance rénale est proportionnelle au degré d'hypercalcémie et d'hypercalciurie.

3) Manifestations cardiovasculaires

L'hypercalcémie augmente les dépôts calciques intracardiaques susceptibles d'avoir des conséquences fonctionnelles : ischémie myocardique en cas de calcification coronaire et dysfonctions valvulaires mitrale ou aortique. Ces patients ont un risque cardiovasculaire augmenté par rapport à la population générale [9].

4) Manifestations osseuses

L'hyperparathyroïdie entraîne une ostéopénie puis une ostéoporose. L'ostéoporose dans cette pathologie est particulière car elle atteint l'os cortical avec relatif respect de l'os trabéculaire. Le risque fracturaire n'est pas augmenté dans toutes les études au moment du diagnostic[10], néanmoins, Melton et al montrent une augmentation du taux de fractures avant le diagnostic d'HPT1 en faveur de l'hypothèse d'une période métabolique initiale particulièrement défavorable pour l'os[3].

Plusieurs études randomisées ont montré une amélioration de l'ostéodensitométrie 1 à 2 ans après parathyroïdectomie. Une seule étude a montré que la chirurgie a permis de réduire les fractures [11, 12].

D) Biologie

1) Parathormone

C'est la biologie qui pose le diagnostic d'HPT1. Quatre-vingt-dix pour cent des hypercalcémies sont dues à un dysfonctionnement parathyroïdien ou à un cancer. C'est le dosage de parathormone (PTH) intacte 1-84 qui est le plus utile au diagnostic étiologique, supérieure aux normes du laboratoire.

Dans les causes autres que parathyroïdiennes, le taux de PTH « intacte » est bas ou normal-bas.

2) Calcémie

L'hypercalcémie est en rapport avec l'importance de l'hypersécrétion de PTH. La calcémie totale peut être normale dans 5 à 22 % des cas selon les séries de la littérature.(18) Toutefois, le calcium ionisé est pratiquement constamment augmenté. Une calcémie totale normale peut s'expliquer par une hypoalbuminémie, une acidose, une carence profonde en vitamine D.

3) Hypophosphatémie

Classiquement rapportée dans l'HPT1, elle est inconstante. La phosphatémie est inférieure à 0,80 mmol/l dans 50 à 70 % des cas, rarement supérieure à 1 mmol/l.

E) Imagerie

1) Echographie

Elle est peu coûteuse, largement disponible, facilement réalisable et présente des performances diagnostiques intéressantes.

a) Technique

L'exploration de la région cervicale est réalisée de l'angle de la mandibule au médiastin supérieur et latéralement entre les axes jugulo-carotidiens avec une sonde linéaire haute fréquence de 5 à 12MHz.

b) Sémiologie radiologique

Les parathyroïdes normales ne sont pas visualisées. Les parathyroïdes pathologiques sont des structures hypoéchogènes élargies de 8 à 15mm environ avec plus ou moins une composante kystique dans 1 à 2 % des lésions. L'examen morphologique peut être complété par une étude Doppler avec mise en évidence du pédicule de la glande pathologique.

La mise en évidence de ce vaisseau polaire inférieur augmente la sensibilité de l'échographie de 10% et aide à différencier la lésion d'un ganglion ou d'un nodule thyroïdien[13].

Les principales limites sont l'opérateur-dépendance de la technique, un indice de masse corporelle élevé, un taux de calcium et de PTH relativement bas, une taille et un poids de la lésion parathyroïdienne faible, les localisations ectopiques et une thyroïde multinodulaire.

2) Scanner

L'utilisation du scanner pour localiser les adénomes parathyroïdiens s'appuie initialement sur l'hypervascularisation des adénomes observée en angiographie[14].

La généralisation des scanners multidétecteurs permet d'améliorer la rapidité d'acquisition et d'augmenter les performances. Celles-ci restent inférieures à la scintigraphie mais sont intéressantes chez les patients ayant une scintigraphie négative[15].

a) Technique

Elle s'appuie sur une exploration dite "dynamique" de la région cervicale décrite par Rodgers et al en 2006 : une acquisition sans injection puis 2 voire 3 acquisitions : une au temps artériel à environ 25 secondes, une intermédiaire à 60 secondes puis une au temps tardif à 90 secondes. Certains auteurs utilisent une dernière phase tardive à 120 secondes. La résolution spatiale supérieure à la scintigraphie et une image anatomique précise sont des atouts indéniables dans la planification du geste chirurgical [16].

b) Sémiologie scanographique

Typiquement, un adénome parathyroïdien apparaît comme un nodule de 5 à 10 mm, parfois plus, ayant une densité inférieure à 80 UH avant injection, se rehaussant à plus de 130 UH, 45 secondes après le début de l'injection, puis ayant une baisse de densité d'au moins 20 UH entre 45 et 70 secondes.

La glande thyroïdienne présente une densité supérieure à 80 UH sans injection, ce qui permet de la distinguer des parathyroïdes.

Les ganglions, qui sont le principal diagnostic différentiel, présentent une densité inférieure à 130 UH 45 secondes après l'injection et leur densité continue habituellement à croître entre 45 et 70 secondes. Dans les zones d'artéfacts dus aux épaules, la prise de densité est plus aléatoire. Les principaux critères relatifs sont alors un doublement de la densité de l'adénome entre la phase réalisée sans injection et la phase réalisée 45 secondes après injection, et la baisse de sa densité entre la phase réalisée 45 secondes après injection et celle réalisée 70 secondes après injection.

L'ensemble de ces caractéristiques permet de différencier les lésions parathyroïdiennes, des ganglions cervicaux et de la thyroïde.

Un des avantages du scanner est sa précision anatomique. En effet les acquisitions spiralées actuelles sur des capteurs de 0,625mm permettent d'avoir une résolution spatiale extrêmement bonne, inférieure au millimètre et meilleure que la scintigraphie dont la résolution spatiale est environ de 5 à 7 mm pour les techniques les plus rigoureuses.

De plus il est possible de réaliser des reformations multiplanaires millimétriques dans les 3 plans de l'espace et volumétriques figures 4. Ces reformations sont une aide pour le chirurgien et lui permettent de mieux visualiser les lésions et d'apprécier ses rapports avec les structures adjacentes.

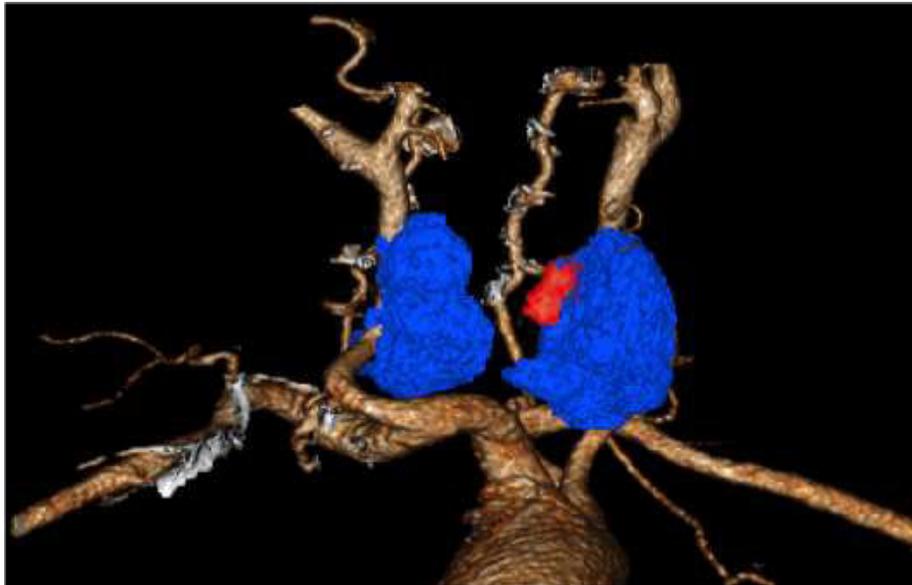


Figure 4 : Reformation en rendu de volume de glande thyroïde (bleu) et parathyroïde (rouge)(Images PACS CHRU Nancy).

3) Scintigraphie

Le MIBI est proposé en 1989 dans l'exploration parathyroïdienne par Coakley et al en 1989 avec une image de soustraction de la thyroïde[17].

Le sesta-MIBI, marqué au ^{99m}Tc (technétium métastable), est le traceur utilisé pour les parathyroïdes. Il s'agit d'un complexe lipophile formé d'un atome de ^{99m}Tc lié à 6 molécules de méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI). Ce traceur n'est pas spécifique de la glande parathyroïde, il s'accumule par diffusion passive également dans les thyrocytes.

En raison d'une dosimétrie plus faible et d'une meilleure sensibilité, elle remplace progressivement le thallium. Le MIBI possède des propriétés cinétiques intéressantes : il se fixe plus précocement et plus longtemps sur la glande parathyroïdienne pathologique que sur la thyroïde, la thyroïde se lave plus précocement que les lésions parathyroïdiennes (Figure 5).

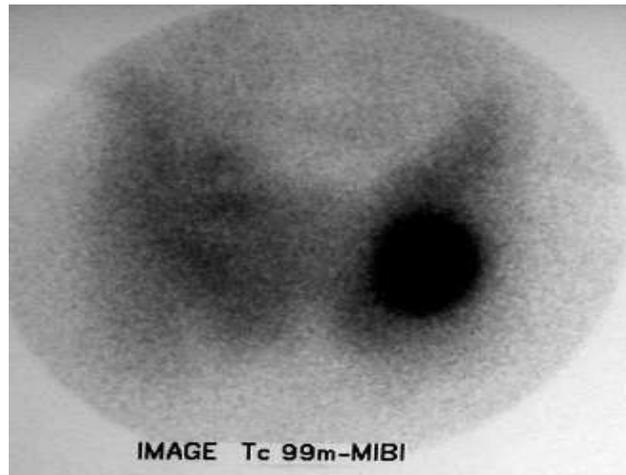


Figure 5: Tomoscintigraphie d'un adénome parathyroïdien (image SFEndocrino.org)

a) Technique et sémiologie scintigraphique

Deux méthodes ont été développées pour éliminer l'image thyroïdienne parasite.

La première méthode, dite de soustraction, consiste à soustraire l'image thyroïdienne grâce à l'utilisation d'un traceur thyroïdien (^{99m}Tc sous forme de pertechnétate ou ^{123}I). En cas d'utilisation de l'iode ^{123}I , l'acquisition en double isotope est réalisée de façon synchrone en utilisant une fenêtre en énergie centrée sur chacun des isotopes.

En revanche, l'utilisation du pertechnétate de technétium comme traceur thyroïdien nécessite une acquisition thyroïdienne asynchrone (car une seule fenêtre est requise) et un recalage d'images.

L'image de soustraction révèle l'adénome parathyroïdien.

La deuxième méthode, utilisant un seul isotope, dite de double phase, profite de la rétention différentielle du traceur entre la thyroïde et la parathyroïde. Ainsi, l'image parathyroïdienne est encore visible sur les images tardives, alors que celle de la thyroïde disparaît avec le temps. Cette méthode oblige à réaliser des images tardives pour obtenir une disparition complète de la fixation thyroïdienne, souvent jusqu'à 3 h postinjection.

Quelle que soit la méthode utilisée, l'examen doit inclure une exploration complète depuis l'angle de la mâchoire jusqu'à la crosse aortique. Les acquisitions obliques, ou mieux tomoscintigraphiques, permettent de préciser le caractère antérieur ou postérieur des glandes hyperfonctionnelles. Cette information permet de distinguer les adénomes développés au niveau des parathyroïdes supérieures (P4), souvent prolabées

en arrière de la glande thyroïde (postérieures), des adénomes inférieurs (P3) qui sont plus souvent antérieurs.

Ces images en trois dimensions sont aussi très utiles dans les ectopies médiastinales.

Les glandes non pathologiques, hypofonctionnelles du fait de l'hypercalcémie, ne sont pas visibles. À l'inverse, les lésions hyperfonctionnelles concentrent le sesta-MIBI.

La sensibilité de la scintigraphie est de l'ordre de 80 à 90 % dans les adénomes, quelle que soit la méthode d'acquisition utilisée. Elle dépend de la taille des glandes et de l'activité sécrétoire. La sensibilité est plus faible dans les petits adénomes et pour les valeurs faibles de parathormone. Elle est inférieure à 50 % dans les hyperplasies. Ainsi un examen négatif ne remet pas en cause le diagnostic d'HPT1.

(Cette négativité de la scintigraphie est habituelle dans les NEM)

La spécificité de la scintigraphie est proche de 100 %. Les faux positifs se résument aux nodules thyroïdiens et certaines tumeurs neuro-endocytes thoraciques. Pour les atteintes uniglandulaires, il est légitime de comparer le résultat de la scintigraphie avec une échographie cervicale. Dans les cas difficiles (recherche d'ectopies, récurrences), l'exploration nécessite, en plus de l'échographie, une imagerie cervicomédiastinale par tomodensitométrie ou IRM. L'acquisition simultanée, tomoscintigraphique et tomodensitométrique, est désormais possible grâce à l'utilisation d'appareils hybrides, facilitant la superposition des images fonctionnelles et morphologiques.

b) Le SPECT/CT

L'utilisation du SPECT augmente la sensibilité de la technique. L'étude de Chen montre une sensibilité de 79% avec l'utilisation du SPECT contre 72% avec les seules imageries planaires mais cette différence n'était pas statistiquement significative [18].

Le SPECT CT est une méthode sensible au moins autant que l'imagerie planaire et le SPECT seul mais permet surtout d'augmenter la spécificité, tout simplement par l'apport d'une définition anatomique.

4) IRM

L'IRM a été utilisée dès les années 80 dans la localisation des parathyroïdes pathologiques avec des résultats initiaux intéressants, à une époque où les performances de la scintigraphie au thallium et du scanner cervical étaient médiocres.

Son principal intérêt est son caractère non irradiant, une différenciation tissulaire intéressante et la possibilité d'acquisitions multiplanaires.

Mais ses défauts sont nombreux pour l'étude cervicale : les artéfacts respiratoires, d'interfaces air/tissu rendent parfois son interprétation impossible.

Les contre-indications sont relativement fréquentes dans une population âgée. L'avènement de la scintigraphie MIBI puis du scanner 4D et les difficultés techniques en ont fait une méthode de seconde voire troisième intention.

a) Technique

Les protocoles varient beaucoup en fonction des équipes. Les séquences utilisées en IRM parathyroïdienne sont les séquences traditionnelles pondérées T1, T2 avec ou sans saturation de la graisse dans au moins deux plans axial et frontal ou sagittal. Une injection de produit de contraste peut être effectuée soit sans acquisition dynamique, soit avec séquences d'angioIRM cervicale.

b) Sémiologie des lésions parathyroïdiennes en IRM

Les adénomes parathyroïdiens sont le plus généralement en hyposignal ou en signal intermédiaire en T1 et en hypersignal T2, ce qui correspond à des lésions avec une haute densité cellulaire sans remaniements dégénératifs kystiques, fibreux ou inflammatoires. Certaines lésions sont en hypo signal ou intermédiaire en T1 et en T2 ce qui correspond à des lésions avec des remaniements dégénératifs avec pléomorphisme nucléaire ou cytoplasmique marqué ou une dégénérescence fibreuse plus ou moins accompagnée de dépôts d'hemosidérine en faveur d'hémorragie ancienne.

Enfin les adénomes parathyroïdiens peuvent être en hypersignal en T1 et en T2 ce qui correspond à des signes d'hémorragie focale avec une fibrose minimale[19].

F) Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel de l'HPT1 asymptomatique est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale, affection héréditaire transmise sur un mode autosomique dominant en rapport avec des mutations du récepteur du calcium.

Ce diagnostic est évoqué devant une hypercalcémie asymptomatique généralement modérée, un taux de PTH peu élevé ou normal mais peu adapté, et une hypocalciurie.

La mesure de l'excrétion urinaire du calcium doit donc être systématique devant toute suspicion d'HPT1 : environ 40% des patients avec HPT1 sont hypercalciuriques et une calciurie basse doit faire évoquer une carence simultanée en 25-OH-D ou une hypercalcémie hypocalciurique familiale lors de laquelle 80% ont un rapport de clairance du calcium/clairance de la créatinine < 0,01.

G) Traitement

1) Médical

Le traitement de choix de l'hyperparathyroïdie primaire est le traitement chirurgical mais pour les patients ne pouvant subir une chirurgie ou ne remplissant pas les critères d'indication chirurgicale, des traitements médicaux existent : les bisphosphonates, les traitements hormonaux substitutifs et les calcimimétiques.

a) Les biphosphonates

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

b) Les traitements hormonaux

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est connu pour améliorer la minéralisation osseuse chez les femmes ménopausée. Un effet similaire est observé chez les femmes ménopausées avec HPT1, et après traitement chirurgical. Mais ce traitement ne modifie ni la calcémie, ni le taux de PTH [20].

c) Les calcimimétiques

Les calcimimétiques sont des molécules mimant l'action du calcium extracellulaire en activant les récepteurs sensibles au calcium bloquant dans un premier temps la sécrétion de calcium et ensuite inhibant la croissance cellulaire des hyperplasies parathyroïdiennes. Ce traitement représenté par le cinacalcet est efficace pour les paramètres biologiques puisqu'il permet de normaliser le taux de calcium et de PTH chez environ 80% des patients mais il ne présente a priori pas d'effet sur la minéralisation osseuse [21].

Chez les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas réalisable, les traitements médicaux peuvent avoir leur place :

Si l'objectif est d'augmenter la minéralisation osseuse, les bisphosphonates peuvent être utilisés en première intention, les traitements hormonaux substitutifs peuvent également être proposés chez les femmes ménopausées mais sont moins utilisés en raison des effets secondaires extra-osseux.

Si la normocalcémie est l'objectif principal, les calcimimétiques peuvent être utilisés en première intention.

2) Chirurgical

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire. Jusque dans les années 80, la seule intervention réalisée est la cervicotomie bilatérale avec exploration des 4 loges parathyroïdiennes et de la loge thymique. Cette technique est la méthode la plus efficace et permet la guérison de plus de 95% des patients, elle est encore à l'heure actuelle considérée comme l'opération de référence[22].

Or il est généralement observé que 85% des patients ont des pathologies uniglandulaires rendant inutile l'exploration des 4 glandes dans plus de 3 cas sur 4.

Afin de s'assurer de la résection de la glande pathologique, les explorations unilatérales sont encadrées par un dosage peropératoire de la parathormone dont la demi-vie très courte permet de constater très rapidement sa chute et donc de s'assurer de l'exérèse complète de la lésion. Les techniques focalisées à ciel ouvert ou vidéoscopiques ont

montré des performances excellentes avec des taux de guérison équivalents à l'exploration bilatérale, des complications post opératoires, hypocalcémiques, récurrentielles et hémorragiques, moindre sinon équivalente, un temps opératoire et un coût moins important [23].

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire et toutes les formes symptomatiques justifient s'il est possible un traitement chirurgical. L'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique a fait l'objet de plusieurs conférences de consensus.

Le dernier consensus français de la société française d'endocrinologie en date de 2004 recommande pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique l'intervention chirurgicale en première intention si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient [4].

Si la chirurgie première n'est pas possible ou pas souhaitée, une surveillance médicale peut être préconisée, en dehors de la présence d'un des critères majeurs suivants :

- Taux de calcium supérieur à 1mg/L au-dessus de la limite supérieure
- Fonction rénale altérée avec clairance de la créatinine selon la formule $MDRD \leq 60 \text{ml/min}$
- Baisse de la minéralisation osseuse avec à la densitométrie osseuse un $T\text{score} \leq -2,5$ sur au moins un site
- Antécédent de fracture ostéoporotique
- Calcium urinaire supérieur à 400mg/jour
- Présence de lithiase urinaire ou de néphrocalcinose objectivée par radiographie, échographie ou scanner
- Age inférieur à 50 ans.

III) HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

A) Définitions

Le risque cardiovasculaire est défini comme la probabilité qu'une personne développe un événement cardiovasculaire sur une certaine période de temps. Selon l'OMS, les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (MCV) peuvent être regroupés comme suit:

Facteurs de risque comportementaux:

1. tabagisme
2. sédentarité
3. déséquilibre alimentaire (riche en sel et matières grasses)
4. surconsommation d'alcool.

Facteurs de risque métaboliques:

5. hypertension artérielle
6. diabète
7. hypercholestérolémie

Autres facteurs de risque:

9. faibles revenus économiques
10. faible niveau d'études
11. genre
12. disposition héréditaire (génétique) facteurs psychologiques (stress, dépression)

B) Epidémiologie

L'hyperparathyroïdie primaire non traitée peut entraîner une hypertension artérielle et une hypercalcémie chroniques associées à des troubles osseux, rénaux ainsi qu' une morbidité et une mortalité cardiovasculaires plus élevées [24].

Cette surmortalité existe avant, mais persiste également dans une moindre mesure après le traitement chirurgical par parathyroïdectomie [25, 26].

Au cours des deux dernières décennies, des explications d'association entre HPT1 et les maladies cardiaques ont évolué, et des études in vitro ont abouti à plusieurs approches théoriques de cette association.

L'augmentation de la prévalence des anomalies structurelles cardiaques telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), a été observé in vivo et les propriétés fonctionnelles du cœur pourraient également être affectées par l'hyperparathyroïdie [27, 28].

La plus grande étude de mortalité à ce jour a inclus 4461 patients opérés entre 1987 et 1994 et a constaté une augmentation très significative de la mortalité toutes causes confondues, ainsi que du décès d'étiologie cardiovasculaire avec un risque relatif selon le sexe: hommes 1,71, (IC à 95% 1,54-2,05); femmes 1,85, (IC 95% 1,62-2,11), comparés aux groupes contrôles [29, 30].

Les patients ont été évalués comme présentant une maladie modérée, mais les taux sériques de calcium n'étaient pas présentés. L'augmentation observée de la mortalité était indépendante de l'âge et était également présente plusieurs années après l'intervention, même si les patients avaient été traités par parathyroïdectomie et avaient des valeurs de calcémie, de PTH et de phosphatémie normalisés [25].

Le traitement conservateur des patients atteints d'HPT1 est lié à un risque accru de décès par événement cardiovasculaire, qui pourrait être diminué par la parathyroïdectomie[31].

Jusqu'à présent, aucun paramètre particulier ne s'est révélé être le meilleur paramètre permettant de prédire le risque de décès prématuré chez les patients souffrant d' HPT1. Les taux de PTH et de calcium sérique en pré-opératoire, ainsi que le poids des adénomes parathyroïdiens ont tous été rapportés comme étant en corrélation avec le

risque de décès [30, 32].

Dans une autre étude, même un taux de calcium élevé dans la fourchette normale et sans diagnostic d'HPT1, était un facteur de risque individuel significatif d'infarctus du myocarde lors d'un suivi à 18 ans d'hommes d'âge moyen[33].

C) Physiopathologie

1) Hypertension artérielle

Outre l'os et le rein, la PTH affecte d'autres organes et l'ARNm du récepteur de la PTH a été trouvé dans différents endroits tels que le cerveau, la glande surrénale, la vessie, l'iléon, le foie, les poumons, les cellules musculaires lisses vasculaires, le muscle squelettique, et le cœur chez les rats [34].

Les interactions avec le muscle lisse vasculaire ont été étudiées. La PTH stimule les cellules musculaires lisses vasculaires en se liant au récepteur PTH / PTH et augmente ainsi les cAMP au niveau intracellulaire.

Cela contribue à réduire l'influx de calcium intracellulaire induisant un phénomène de vasodilatation, retrouvé in vitro ainsi qu'in vivo [35, 36].

Cependant, une sécrétion excessive de PTH est associée à une élévation paradoxale de la pression artérielle [37]. Le mécanisme exact de ce phénomène n'est pas bien compris.

Une des hypothèses serait que des taux élevés de PTH entraînent des modifications de l'endothélium vasculaire qui altèrent les propriétés vasodilatatrices.

Cela peut être causé par des augmentations de l'endothéline-1 et de l'IL-6 stimulées par la PTH, qui stimulent la sécrétion de collagène et d'intégrine β -1 dans les muscles lisses, entraînant un remodelage vasculaire [38].

Une autre hypothèse serait que l'hypercalcémie augmente la réponse artérielle aux catécholamines.

En effet, une étude plus ancienne a constaté que les patients atteints d'HPT1 et ayant une fonction rénale normale présentaient des taux plus élevés de catécholamines basales ainsi que des augmentations plus élevées de la pression artérielle moyenne après les perfusions de norépinephrine par rapport aux individus normotendus[39].

Un autre mécanisme important suggéré sous-tendant la maladie hypertensive dans l'HPT1 concerne l'interaction complexe entre la PTH et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Il existe de plus en plus de preuves d'une relation bidirectionnelle entre PTH et SRAA, où une augmentation de la PTH entraîne l'activation ultérieure du SRAA (et donc une augmentation du taux d'aldostérone) et inversement [40].

2) Insuffisance cardiaque

Plusieurs études ont décrits une association entre PTH et insuffisance cardiaque(IC).

Cette relation peut être attribuée notamment aux effets directs de la PTH sur les myocytes cardiaques, les cellules endothéliales, et les muscles vasculaires lisses[41].

Dans l'une de ces études, 3 731 hommes âgés de 60 à 79 ans sans maladie cardiovasculaire établie ont été suivies pendant 13 ans.

L'étude a démontré une incidence plus importante d'IC avec des niveaux élevés de PTH (définis comme $\geq 55,6$ pg / mL) même après l'ajustement d'autres facteurs tels que l'hypertension, l'insuffisance rénale et l'insuffisance respiratoire [42].

Cette corrélation était indépendante des autres marqueurs du métabolisme phosphocalcique tels que le calcium, le phosphate ou la vitamine D.

Un autre étude de cohorte prospective a inclus 6 459 participants âgés de 45 à 84ans sans MCV. Celle-ci a révélé une augmentation de 50% du risque d'incidence d'IC chez les participants présentant des taux de PTH ≥ 65 pg / mL par rapport à ceux ayant des taux de PTH <65 pg / mL[41].

3) Calcifications cardiaques et vasculaires

L'hypercalcémie chronique augmente les dépôts de calcium non seulement au sein du muscle cardiaque mais aussi au niveau valvulaire et vasculaire.

Certaines études estiment une incidence de près de 78% chez les patients porteurs d'une HPT1[24].

Ces dépôts de calcium ont été identifiés principalement au niveau des anneaux valvulaires, des cuspidés, des artères coronaires et du septum interventriculaire[43].

Inversement, la présence de calcifications cardiaques chez un sujet jeune pourrait constituer un point d'appel en faveur d'une hypercalcémie chronique ou d'une HPT1[43].

Dans une étude prospective, Stefenelli et al. ont constaté que 63% des patients porteur d'une HPT1 présentaient des calcifications de la valve aortique et 49% de la valve mitrale, contre 12,5% et 15% respectivement chez les témoins appariés selon l'âge et le sexe.

De plus, les patients ont été suivis par échographie cardiaque pendant 12 à 41 mois après la parathyroïdectomie, sans aucune progression des calcifications valvulaires [44]. Cependant l'échographie cardiaque ne représente par le meilleur examen d'évaluation de la charge calcique myocardique.

4) Hypertrophie ventriculaire

L'hypertrophie ventriculaire est un facteur prédictif important de morbidité et de mortalité, son association avec l'HPT1 s'est renforcée au cours des dernières années[43].

Des études in vitro suggèrent que l'hypertrophie ventriculaire est induite par les effets directs de la PTH sur le récepteur PTH1R cardiaque.

L'activation de ces récepteurs par la PTH entraîne un développement hypertrophique des myocytes cardiaques[24].

Plusieurs études ont découvert une association accrue entre HPT1 et hypertrophie ventriculaire confirmée à l'échographie cardiaque.

Cette hypertrophie serait même régressive après parathyroïdectomie.

Dans une étude de Stefenelli et al., 119 patients atteints de HPT1 ont subi une parathyroïdectomie avec des mesures de base de la masse ventriculaire gauche avant et après intervention. Parmi ces patients, 81,6% avaient une hypertrophie du septum interventriculaire et 78,2% avaient une hypertrophie de la paroi postérieure. Cependant, 41 mois après chirurgie, l'épaisseur des parois interventriculaire et postérieure fut significativement réduite.

5) Métabolisme glucidique

Comme le montrent différentes études, il existe une association entre HPT1 et altération du métabolisme du glucidique. L'apparition d'une résistance à l'insuline, entraînant une diminution de la tolérance au glucose, semble être le mécanisme mis en avant[45].

6) Métabolisme lipidique

Chez les femmes ménopausées atteintes d' HPT1, Hagström et al. ont constaté une augmentation du risque de dyslipidémie, entraînant un risque accru de complications cardiovasculaires[46].

IV) SCORE CALCIQUE CORONAIRE

A) Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de décès dans le monde, la coronaropathie représentant la moitié de ces décès[47].

Au moins 25% des patients présentant un infarctus du myocarde aigu non mortel ou une mort subite ne présentaient aucun symptôme antérieur [48].

L'identification de personnes asymptomatiques présentant un risque accru de subir des événements cardiovasculaires futurs est fondamentale pour la mise en œuvre de stratégies préventives.

Les «scores de risque totaux» sont très utiles et devraient être utilisés comme méthode de stratification initiale, bien qu'ils ne puissent prédire que 65 à 80% des événements cardiovasculaires futurs. Le score de risque de Framingham est l'un des plus utilisés[48].

B) Calcifications coronaires

Les calcifications des artères coronaires sont le témoin d'une maladie athéromateuse avancée et ancienne. Elles peuvent néanmoins se former à partir de 20 ou 30 ans et elles sont de plus en plus fréquentes et importantes avec les années.

La présence de calcifications sur un segment coronaire peut être associée à l'existence de plaques d'athérome non calcifiée sous-jacentes, parfois sténosantes mais cette corrélation est non linéaire [49].

Ces plaques sont potentiellement instables et à l'origine d'événements thrombotiques aigus coronariens.

Des études post-mortem ont montré un lien entre les calcifications et la fréquence d'infarctus du myocarde, ainsi qu'avec la sévérité des sténoses [49].

La plaque d'athérome passe donc par plusieurs étapes de rupture et de cicatrisation, suivie par l'apparition de calcifications. Ainsi, la présence de calcium peut être considérée comme un marqueur avancé de la maladie coronarienne.

Les données étudiant les calcifications et la stabilité des plaques coronaires font l'objet de controverses, certains considérant que ce serait plutôt un état cicatriciel peu évolutif, alors que d'autres considèrent qu'il s'agit d'un facteur d'instabilité en favorisant des contraintes de cisaillement entre des zones calcifiées et des zones lipidiques.

La mesure de la charge calcique coronaire par tomодensitométrie constitue un reflet de la charge totale d'athérosclérose coronarienne et donc du risque d'événements cardiovasculaires [50].

Dans les années 90, à partir de données acquises sur l'Imatron, scanner particulier équipé d'un canon à électrons figeant le mouvement cardiaque et les artères coronaires, Agatston a défini un score permettant une quantification du nombre, de la densité, de la surface des calcifications coronaires.

Cette charge calcique se résume par le calcul d'un score, le score d'Agatston ou score calcique coronaire (CACS, coronary artery calcium score).

Il permet de déterminer un niveau de risque avec une classification en 4 sous-groupes, selon la classification de Rumberger.

Le premier sous-groupe correspond à un score calcique coronaire qui se situe au-dessous de 10, le deuxième à des valeurs comprises entre 10 à 100, le troisième entre 100 à 400. Le quatrième sous-groupe dont le score est supérieur à 400 définit les patients au risque coronarien le plus élevé. Certains auteurs considèrent que le risque faible d'évènement ischémique est substantiellement différent entre 0 et 10 et que seul un score nul est suggestif d'un risque très faible.

C) Acquisition du CACS

La mesure du CACS est une technique très sensible pour détecter les calcifications des artères coronaires et est utilisée de plus en plus fréquemment pour le dépistage des personnes asymptomatiques afin d'évaluer celles présentant un risque élevé de développer une maladie coronarienne.

La détermination du CACS par tomодensitométrie repose sur des coupes axiales, d'une épaisseur de 3 mm, sans chevauchement, limitées à la région cardiaque, acquises de manière prospective en synchronisation avec l'électrocardiogramme à un moment prédéterminé de l'intervalle RR [47], sans injection intraveineuse de produit de contraste iodé. L'acquisition nécessite une apnée de 4 secondes.

Elle ne nécessite pas d'être à jeun, permet la poursuite des traitements hypoglycémisants oraux et notamment de la metformine ou de l'insuline, des antihypertenseurs ou anti-angineux sans modifier les valeurs[51].

Les calcifications coronaires retenues correspondent à des zones d'hyperdensité > 130 unités Hounsfield (HU) d'au moins 1 mm^2 et/ou ≥ 3 pixels adjacents [52].

Les principaux systèmes de quantification du CACS sont la méthode Agatston[52], la détermination du volume de calcium[53] et la détermination du score de masse calcique[54].

Les deux premiers sont les plus utilisés, en particulier la méthode Agatston, qui sert de référence à la plupart des bases de données sur les populations et des publications impliquant une stratification des risques.

C'est donc la méthode la plus utilisée en pratique clinique. Le score de volume de calcium et le score de masse calcique ont montré une meilleure reproductibilité [55].

La méthode d'Agatston utilise la somme pondérée des lésions d'une densité supérieure à 130 UH, en multipliant la surface de la plaque calcique par un facteur lié à l'atténuation maximale de la plaque:

130-199 UH, facteur 1;

200-299 UH, facteur 2;

300-399 UH, facteur 3;

≥ 400 UH, facteur 4.

Puis, à l'aide de logiciels dédiés semi-automatiques, une valeur est donnée pour chacun des segments coronaires: tronc commun coronaire gauche, interventriculaire antérieur (IVA), circonflexe (CX), coronaire droite (RCA). Le score des artères diagonales s'ajoute à celui de l'IVA et celui des branches marginales à celui de la circonflexe. L'addition de tous ces scores détermine le score total.

D) CACS et irradiation :

La dose efficace d'irradiation est généralement faible, inférieure à 1 mSv [50].

Il existe de nombreuses méthodes pour moduler la dose de rayonnement afin de suivre les principes «ALARA».

Cependant, il est important de maintenir la qualité de l'image avec un degré de bruit d'image acceptable.

Les deux principaux facteurs permettant la réduction de dose d'irradiation sont l'acquisition prospective synchronisée à l'ECG et l'utilisation d'algorithme de reconstruction itérative.

Ainsi, l'évaluation du CACS et la caractérisation du risque de MCV nécessitent une dose d'irradiation inférieure ou égale à celle du dépistage dans d'autres pathologies majeures telles que le cancer du sein (0,7 mSv) [56], le cancer du poumon (1-2 mSv) [57] ou encore le cancer du côlon (4-5 mSv)[58].

E) CACS et risque cardio-vasculaire

Le CACS joue un rôle important dans la stratification du risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont montré que le CACS était associé de manière significative à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (mortalité toutes causes confondues, mortalité d'origine cardiaque et infarctus du myocarde non fatal) dans le suivi à moyen et long terme.

Cette mesure présente un grand potentiel prédictif du risque de MCV, en particulier chez les patients âgés asymptomatiques et les autres patients à risque intermédiaire.

Certains estiment que le CACS est un substitut potentiel de l'âge dans les modèles d'évaluation des risques.

Dans un consensus établi par l'American College of Cardiology Foundation / l'American Heart Association (ACCF / AHA) [59], les données de six grandes études incluant 27 622

patients asymptomatiques ont été comparées et le risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs a été calculé selon le CACS. Les résultats suivants ont été obtenus:

- risque relatif pour un CACS de 100-400 : **4,3** (IC à 95%: 3,1-6,1);
- risque relatif pour un CACS de 401 à 999 : **7,2** (IC à 95%: 5,2-9,9);
- risque relatif pour un CACS > 1000 : **10,8** (IC à 95%: 4,2-27,7).

Le CACS a été étudié en association avec d'autres systèmes classiques d'évaluation du risque, en particulier le score de risque de Framingham, présentant les avantages suivants: outil reconnu dans la prédiction de la mortalité toutes causes confondues chez les personnes asymptomatiques [59]; et le reclassement dans la catégorie du risque de maladie coronarienne.

A noter que 60% des événements coronariens d'origine athéromateux se produisent chez les patients classés comme présentant un risque faible ou intermédiaire selon le score de risque de Framingham.

Par exemple, chez les patients à risque intermédiaire selon le score de risque de Framingham et avec un CACS > 300, la fréquence annuelle des infarctus du myocarde ou des décès coronariens serait de 2,8%, ce qui les placerait dans une catégorie à haut risque[60].

Le score de risque de Framingham est une méthode simple et peu coûteuse de stratification du risque cardiovasculaire qui peut être déterminée dans le cabinet du médecin et établit le risque de coronaropathie sur 10 ans. La méthode prend en compte l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique, le rapport entre la fraction de cholestérol total et la fraction de lipoprotéines de haute densité, le tabagisme et le diabète.

Le CACS ajoute de la valeur au score de risque de Framingham et à d'autres méthodes, ce qui accroît sensiblement la précision de la stratification du risque [47, 61-63].

Il est à noter que l'incidence des événements cardiovasculaires signalés chez les patients classés à risque intermédiaire par le score de Framingham et avec un CACS élevé est égale ou supérieure à celle rapportée pour les patients classés à haut risque par le score de Framingham avec un faible CACS [47].

Aux États-Unis, seuls 1% des femmes âgées de 50 à 59 ans et 9% des hommes âgés de 60 à 69 ans seraient classés à risque intermédiaire ou élevé selon les critères de Framingham. Toutefois, l'incidence des événements dans ces groupes sont respectivement $\leq 60\%$ et $\leq 92\%$ [64].

Le score CAC est également un prédicteur indépendant du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, avec une supériorité démontrée sur le score de risque de Framingham, le taux de protéine C-réactive et l'épaisseur de l'intima-média carotidien [50, 61, 62, 65-67].

F) Indications actuelles

Les recommandations européennes de 2012 de la prévention cardiovasculaire estiment l'utilisation du CACS comme raisonnable pour les patients asymptomatiques à risque intermédiaire [68].

Son utilisation n'est pas indiquée chez les patients à haut risque, car un suivi par des examens plus ciblés invasifs sont déjà indiqués chez ces patients[47].

G) Interprétation et étude MESA

Les valeurs obtenues à partir du CACS peuvent être interprétées et classées de deux manières: en utilisant les valeurs absolues avec des seuils fixes; et en ajustant les valeurs de l'âge, du sexe et de l'appartenance ethnique des patients, et en calculant les pourcentages de distribution dans la population générale à l'aide de plusieurs bases de données, notamment l'étude multiethnique de l'athérosclérose (MESA) [69].

Le MESA est une étude portant sur une cohorte prospective conçue pour étudier la prévalence, les facteurs de risque et la progression des maladies cardiovasculaires subcliniques, incluant 6814 sujets initialement asymptomatiques, âgés de 45 à 84 ans, blancs, noirs, hispaniques et sino-américains de différentes communautés aux États-Unis [69].

Le MESA a démontré que les calcifications coronaires sont plus fréquentes chez les hommes et un CACS de zéro a été observé chez près des deux tiers (62%) des femmes et chez 40% des hommes. [69].

Cette étude a permis l'accès à des abaques de distribution du CACS dans une population américaine saine.

Le percentile de n'importe quel patient peut être calculé sur le site Web MESA (<http://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>) en insérant le CACS du patient (selon la méthode Agatston), son âge, son sexe et son appartenance ethnique.

Les critères d'exclusion furent : maladie cardiovasculaire symptomatique connue (infarctus aigu du myocarde, angine, accident vasculaire cérébral ou fibrillation auriculaire), utilisation de trinitroglycérine Natispray®, port d'un stimulateur cardiaque, antécédent d'angioplastie coronaire, de revascularisation myocardique ou toute autre chirurgie cardiaque, et diabète traité ou non.

Diverses études ont démontré l'utilité du CACS pour guider la prise en charge clinique de la coronaropathie chez les patients asymptomatiques.

Par exemple, les directives du programme national d'éducation sur le cholestérol aux États-Unis recommandent une intensification de la réduction du cholestérol à lipoprotéines de faible densité chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque et un CACS supérieur au 75ème percentile [70].

D'autres études ont corrélé les CACS avec l'utilisation des statines et de l'aspirine en prévention primaire [71, 72].

H) Valeur pronostique du CACS nul chez les sujets asymptomatiques

Diverses études ont montré que les patients asymptomatiques ayant un CACS nul présentent un faible risque d'événements cardiovasculaires ou de mortalité toutes causes confondues à moyen et long terme [59].

Une méta-analyse, publiée en 2009, comprenait 13 études avec un total collectif de 29 312 patients et un suivi moyen de 50 mois. Les auteurs ont constaté qu'en moyenne, un événement cardiovasculaire est survenu chez 0,47% des patients ayant un score CACS nul et chez 4,14% de ceux présentant un score positif, correspondant à un risque relatif de 0,15 (IC à 95%: 0,11-0,21). ; p <0,001)[73].

Dans une étude de cohorte réalisée en 2007 par Budoff et ses collaborateurs, 25 253 patients ont été suivis pendant 12 ans (moyenne: 6,8 ans). Les auteurs ont constaté que parmi les patients ayant un score CACS nul, le taux de mortalité était faible (0,4%), confirmant le faible risque de mortalité à long terme associé à un tel score [65].

Cependant, il n'y a toujours pas de recommandations pour limiter l'utilisation de mesures préventives, telles que les médicaments hypolipémiants, si le patient est classé comme présentant un risque intermédiaire ou élevé par les scores traditionnels [59, 67].

I) Quand remesurer le CACS

Certaines études ont démontré qu'une augmentation du CACS peut être utile en pratique clinique pour évaluer la progression des plaques d'athérosclérose et le risque cardiovasculaire futur [47, 74, 75].

Il n'existe pas de méthode bien définie pour calculer la progression des plaques d'athérosclérose. Plus le CACS est élevé, plus la variabilité entre les études est grande [75, 76].

La progression des plaques d'athérosclérose est surestimée lorsque des valeurs absolues sont utilisées chez des patients présentant un CACS initial élevé. Si le pourcentage d'augmentation par rapport à l'examen initial est utilisé, la progression sera surestimée chez les patients ayant un faible score. Par exemple, si un patient avait un CACS initial de 10 et un score de 15 dans l'évaluation de suivi, la progression proportionnelle serait de 50%, ce qui correspondrait à une progression de 100 à 150 chez un patient avec un score plus élevé [75, 77].

Des études préliminaires ont montré qu'une augmentation annuelle $\geq 15\%$ du volume de calcium coronaire serait liée à une augmentation de 17 fois du risque d'événement cardiovasculaire [78].

Certains ont estimé qu'un examen de suivi des patients présentant un CACS nul ne serait nécessaire que quatre ou cinq ans après l'examen initial [71, 72].

Min et coll. ont montré que le risque de passage du CACS nul à une valeur positive, était de 0,5% la première année, 1,2% la deuxième année, 5,7% la troisième année, 6,2% la quatrième année et 11,6% la cinquième année, avec un délai moyen de conversion de $4,1 \pm 0,9$ ans[79].

Les auteurs ont constaté que le délai de conversion avait tendance à être plus court chez les patients diabétiques, les fumeurs et les personnes de plus de 40 ans.

J) CACS chez les patients symptomatiques et les diabétiques

Une méta-analyse basée sur des articles publiés entre 1990 et 2008 a analysé le CACS chez les patients symptomatiques, en corrélation avec la survenue d'événements cardiovasculaires ou la présence de sténoses significatives [73].

Celle-ci impliquait 3924 patients, avec un recul moyen de 42 mois, mettant en évidence des événements cardiovasculaires chez 1,8% des patients ayant un CACS nul et chez 8,99% des patients ayant un score positif, correspondant à un risque relatif de 0,09 (IC à 95%: 0,04 à 0,20; $p < 0,001$) [73].

Les patients diabétiques présentent un risque d'événements cardiovasculaires similaire à celui des patients ayant des antécédents cliniques de maladie artérioscléreuse [67].

Malgré le risque cardiovasculaire plus élevé et la prévalence plus élevée de l'ischémie lors des tests fonctionnels, rien ne prouve jusqu'à présent que le dépistage systématique de l'ischémie silencieuse réduit la mortalité chez ce groupe de patients.

La présence de tout degré de calcifications coronaires chez les patients atteints de diabète sucré se traduit par un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues que chez les patients sans diabète [77].

Kramer et ses collaborateurs ont examiné huit études portant sur un total collectif de 6 521 patients et ont constaté que les personnes atteintes de diabète et d'un CACS inférieur à 10 étaient 6,8 fois moins à risque de mortalité de cause cardiovasculaire, que ceux atteints de diabète avec un CACS > 10.

Un CACS > 10 était associé à un risque accru de mortalité et d'événements cardiovasculaires chez ces personnes, avec une sensibilité élevée et une faible spécificité [80].

Plusieurs directives internationales ont montré que le dépistage de l'ischémie silencieuse n'est pas justifié chez les patients diabétiques avec un CACS inférieur à 100, bien qu'il soit recommandé chez les patients dont le CACS est supérieur à 400 [67].

Le CACS permet une meilleure stratification du risque cardiovasculaire dans la population hétérogène d'individus atteints de diabète, permettant l'identification des individus les plus à risque, qui pourraient bénéficier d'un dépistage de l'ischémie silencieuse et d'un traitement clinique plus agressif.

L'absence de calcifications coronaires indique un faible risque de décès à court terme et le taux de mortalité annuel est similaire à celui des personnes non diabétiques [67, 77].

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

I) INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT1) est une maladie due à une sécrétion inappropriée d'hormone parathyroïdienne ayant pour conséquence une hypercalcémie. Elle est aujourd'hui le plus souvent diagnostiquée devant la découverte fortuite d'une hypercalcémie asymptomatique et moins souvent devant une complication.

L'incidence annuelle est de 21,6 cas pour 100 000 personnes. Les femmes sont trois fois touchées que les hommes. La femme ménopausée paraît particulièrement atteinte puisque la prévalence serait de 21 pour 1000 femmes entre 55 et 75 ans, alors que la prévalence globale est d'un cas pour 1000 sujets normaux [3].

La présentation clinique est le reflet de l'hypercalcémie et de l'atteinte de plusieurs organes, principalement le système cardiovasculaire, l'os et le rein.

Ces patients ont un risque cardiovasculaire augmenté par rapport à la population générale et les mécanismes d'atteinte sont multiples, notamment la cardiopathie ischémique, ou encore la dysfonction mitrale ou aortique [9].

Le déséquilibre phosphocalcique chronique est à l'origine de calcifications vasculaires responsables d'une morbidité et une mortalité cardiovasculaires surajoutées, en fonction de la topographie de l'atteinte vasculaire.

La physiopathologie de la formation des calcifications vasculaires est complexe et implique une transformation des cellules du muscle lisse vasculaire en une cellule ostéo / chondrocytaire. [81]

L'utilisation d'un outil de mesure non invasive, permettrait de définir l'un des mécanismes d'association entre l'hyperparathyroïdie primaire et la maladie coronaire.

La mesure standardisée de la charge calcique coronaire par tomодensitométrie, permet d'obtenir un score reproductible : le score calcique coronaire (CACS) ou score d'Agatston.

Ce score constitue un reflet de la charge totale d'athérosclérose coronarienne et donc du risque d'événements coronariens [50].

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les valeurs du CACS chez les patients atteints d'une HPT1 comparativement à une population contrôle issue de la Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).

Les objectifs secondaires seront de déterminer des paramètres biologiques influençant les valeurs du CACS, et enfin de déterminer la distribution topographique des calcifications coronaires.

II) MATERIEL ET METHODES

Population

Nous avons inclus dans notre étude des patients adressés au service de chirurgie endocrinologique du CHRU de Nancy, pour altération du bilan phosphocalcique entre juin 2015 et juillet 2017, avant traitement chirurgicale.

Le bilan biologique retrouvait des critères biologiques d'hyperparathyroïdie primaire, avec une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée (supérieure à 105 mg/L) et une élévation de la parathormone (supérieure à 55 ng/L ou supérieure aux normes du laboratoire).

Les indications chirurgicales étaient une maladie symptomatique ou asymptomatique mais relevant d'un traitement chirurgical selon les critères définis par les sociétés savantes internationales [4], et justifiant la réalisation d'un bilan préopératoire, notamment d'imagerie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge supérieur ou égal à 45ans, hyperparathyroïdie primaire prouvée biologiquement, réalisation d'une exploration scanographique cervico-thoracique préopératoire de repérage avec mesure du score calcique coronaire.

Les critères d'exclusion étaient : l'âge strictement inférieur à 45ans, la grossesse, l'hyperparathyroïdie d'origine secondaire, l'insuffisance rénale chronique sévère (définie comme une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73m² calculée par l'équation du CKD-Epi) pouvant induire une hyperparathormonémie, les antécédents de pathologie coronaire connue, recueillis au cours de la consultation anesthésique préopératoire (définis comme un infarctus du myocarde documenté, des résultats positifs d'un test d'effort myocardique, de cathétérisme cardiaque, ou des antécédents de pontage coronarien) et le diabète (facteur déterminant directement la valeur du score calcique coronaire)[82].

Méthode d'acquisition

Le bilan pré opératoire en vue d'une chirurgie mini invasive cervicale impose d'identifier la latéralité de l'adénome parathyroïdien afin de choisir l'abord uni ou bilatéral, le nombre de glandes pathologiques, la topographie exacte de l'adénome [83].

Le scanner représente l'une des méthodes les plus performantes dans cette indication [16].

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner dans notre centre au service de radiologie, réalisé sur une machine à 256 détecteurs de 0,625mm, Revolution, General Electrics (GE Medical Systems LLC 3000 North Grandview Blvd, Waukesha, WI 53188, USA).

L'étude était centrée sur la région cervicale pour le repérage de l'adénome parathyroïdien, ainsi que sur les cavités cardiaques pour la mesure du CACS.

Le protocole d'exploration des parathyroïdes est décrit dans d'autres études [16].

L'exploration des coronaires nécessita une acquisition unique, centrée sur les cavités cardiaques, utilisant les mêmes paramètres : collimation de 160mm, vitesse de rotation du tube de 0,28s, épaisseur de coupe de 3mm, avec gating cardiaque, sans injection de produit de contraste, et avec une apnée de 4s.

Le module de gating cardiaque prospectif a été utilisé, permettant la réduction des artéfacts cinétiques.

Mesure du CACS

La lecture des résultats fut centralisée et le post traitement réalisé par deux radiologues en consensus (un radiologue junior et un radiologue sénior de 10 ans d'expérience en imagerie cardiaque) sur consoles PACS dédiées. Les données scanographiques ont été anonymisées puis post traitées.

Le calcul du CACS fut réalisé sur le logiciel de post traitement d'images Synapse 3D de Fujifilm (Fujifilm Medical Systems U.S.A.), repérant automatiquement les densités coronaires supérieures à 130 UH, dans plus de 3 pixels contigus, selon la méthode d'Agatston [52].

Tous les repérages de segments artériels coronaires et les contourages des plaques coronaires furent réalisées manuellement.

Les topographies d'atteinte furent classées selon le segment artériel étudié:

- Artère coronaire gauche: divisée en tronc commun, artère circonflexe et artère interventriculaire antérieure

- Artère coronaire droite

Les valeurs relevées comportaient pour chaque segment artériel coronaire, le nombre de plaques calciques, le volume de celles-ci (mm³) ainsi que le calcul du score calcique coronaire obtenu par un algorithme de calcul standardisé [52].

Analyse biologique

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique standardisé datant de moins de 3 mois avant l'inclusion comportant un dosage sanguin de la parathormone (norme : 10-55ng/L), la calcémie (norme : 90-105mg/L), la vitamine D (norme : 30-80mg/L), la phosphorémie (norme : 25-38mg/L), ainsi qu'une estimation de la clairance de la créatinine calculée selon la formule CKD-Epi.

Recueil des données cliniques

Pour chaque patient ont été relevées au cours de la consultation préopératoire les données suivantes : sexe, âge, indice de masse corporelle (BMI kg/m²), antécédent de diabète, d'hypertension, ou de maladie coronaire.

Groupe contrôle

Notre population fut comparée à la population étudiée lors de l'étude MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), étude américaine observationnelle multicentrique déterminant selon l'âge et le sexe la distribution du score calcique coronaire d'une cohorte américaine de 6 814 sujets sains.

Cette cohorte se compose de patients blancs, noirs, hispaniques et asiatiques.

Comme dans notre population de patients présentant une HPT1, les sujets de la MESA inclus dans notre analyse (N=6110) ne présentaient pas d'antécédent de maladie coronarienne connue (selon les mêmes critères que notre population), de diabète, d'insuffisance rénale, ou de grossesse en cours.

Tous les sujets de la MESA ont bénéficié entre 2000 et 2002 d'une mesure scanographique du score calcique coronaire selon la méthode d'Agatston[52].

Analyse statistique

Les caractéristiques de l'échantillon ont été décrites par les paramètres habituels : % pour les variables catégorielles et moyenne, écart-type, médiane, quartiles et min/max pour les variables continues.

La distribution du CACS ne suivant pas une loi normale, la comparaison de la distribution du CACS dans notre population de patients HPT1 par rapport aux valeurs décrites dans l'étude de la MESA[9] a été réalisée à l'aide de comparaison de médiane (test des signes unilatéral) selon le sexe et les classes d'âge définies dans l'article de la MESA (45-54ans ; 55-64ans ; 65-74ans ; >=75ans) avec comme hypothèse que la médiane de distribution du CACS est supérieure chez les patients HPT1 par rapport aux sujets de la MESA (Median>MedianMESA).

Afin d'identifier les facteurs biologiques influençant les valeurs du score CAC, une dichotomisation du CACS en 3 classes (CACS=0 ; CACS<=100 et CACS>100) a été réalisée et des modèles de régression logistique polytomique bivariée (sélection des variables candidates au seuil $p<0,1$) et multivariée ont été utilisés. La force d'association est estimée par des OR et leur intervalle de confiance.

Enfin une cartographie de l'atteinte calcique préférentielle des artères coronaires a été réalisée en calculant la moyenne du CACS de chaque segment artériel étudié (tronc commun, IVA, CX, et CD).

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

L'analyse des données statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513) avec le soutien de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique du CHRU de Nancy.

III) RESULTATS

Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 144 patients hyperparathyroïdiens primaires dont les caractéristiques cliniques et biologiques sont reportées dans le **Tableau 1**.

La cohorte se compose de 119 femmes et 25 hommes soit un sex ratio de 4,76.

L'âge moyen des patients inclus est de 64ans contre 62ans dans l'étude de la MESA, et 65 % des patients sont en surpoids contre 70% dans la MESA (défini par un IMC > 25 kg/m²).

On note un pourcentage de patients hypertendus égal à 36,1% contre 43% dans le groupe contrôle de la MESA (définie comme pression artérielle diastolique ≥90 mm Hg, et une pression artérielle systolique ≥140 mm Hg, ou la prise de traitement antihypertenseur).

Tableau 1 Caractéristiques cliniques des 144 patients présentant une HPT1.

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Age (en années)	144	63,9	12,3	65,0	57,0	72,5	45	86,8
Sexe								
Femmes	119	82,6						
Hommes	25	17,4						
Poids (kg)	144	73,4	16,5	72,0	62,5	80,0	41,0	160,0
Taille (cm)	144	162,7	9,4	162,0	158,0	167,5	105,0	191,0
IMC (kg/m²)	144	27,8	6,2	26,9	23,5	30,8	17,7	58,0
IMC (kg/m²)								
<25	51	35,4						
25-<30	49	34,0						

30-<40	40	27,8						
>=40	4	2,8						
PTH (ng/L)	144	151,9	132,9	112,5	85,0	163,0	40,0	1001
Phosphorémie (mg/L)	144	25,6	5,0	26,0	22,0	29,0	15,0	36,0
Calcémie (mg/L)	144	109,7	10,1	108,5	104,0	115,0	92,0	184,0
CC selon CKD Epi (ml/min)	144	83,8	19,0	87,0	71,0	95,0	32,0	152,0
Vitamine D ng/L	144	20,6	8,5	19,0	14,0	26,0	3,0	50,0
Hypertension artérielle								
Non	92	63,9						
Oui	52	36,1						

CC= clairance de la créatinine

CACS chez les patients HPT1 comparé aux données de la MESA

Chez les patients HPT1, la valeur maximale de la médiane du CACS est de 454,2 (IC95%=[80,1 ; +∞]) chez les hommes de 65 à 74ans.

La valeur minimale est de 0 (IC95%=[0 ; +∞]) pour les sous-groupes des femmes entre 18 et 54ans et entre 55 et 64ans.

La médiane du CACS de notre cohorte est supérieure à celle de la cohorte MESA chez les femmes entre 65 et 74 ans, avec une valeur de 43,5 vs 13 (p=0,049). Chez les hommes entre 65 et 74 ans, on observe une tendance à la supériorité des valeurs de la médiane du CACS de notre cohorte comparativement à la cohorte MESA avec une valeur de 454,2 vs 145 (p=0,06)(**Tableau 2**).

Tableau 2 Distribution des médianes des CAC selon les sous-groupes d'âge et le sexe.

	Femmes				Hommes			
	45-54	55-64	65-74	≥75	45-54	55-64	65-74	≥75
N HPT1	22	35	37	25	8	7	7	3
N MESA	980	900	929	442	842	788	832	397
Médiane	0	0	43,5	114	0,85	1,4	454,2	-
[IC 95%]	[0 ; +∞[[0 ; +∞[[16,2 ; +∞[[36,2 ; +∞[[0 ; +∞[[0 ; +∞[[80,1 ; +∞[
Médiane_{MESA}	0	0	13	106	0	28	145	385
P-value*	1	1	0,049	0,5	1	0,99	0,06	-
Mediane>								
Mediane_{MESA}								

* : test des signes unilatéral

Facteurs biologiques influençant le CACS

Les caractéristiques biologiques des patients en fonction de la valeur du CACS sont résumées dans le **Tableau 3**.

La valeur moyenne de la PTH (ng/L) pour le groupe « CACS=0 » est de 160,8 (ET 110,3), pour le groupe « CACS < ou = 100 » de 150,6 (ET 141,2), et pour le groupe « CACS>100 » de 139,3 (ET 156,3).

En analyse univariée, une augmentation de 50 points de la PTH, n'augmente pas la probabilité d'avoir un score calcique plus élevé avec un p=0,74.

Tableau 3 Description des valeurs biologiques selon les classes de score calcique

	CAC = 0			CAC ≤100			CAC >100		
	N=61 (42,4%)			N=45 (31,3%)			N=38 (26,4%)		
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*
PTH (ng/L)	61	160,8	110,3	45	150,6	141,2	38	139,3	156,5
Ph (mg/L)	61	25,5	4,6	45	25,6	5,4	38	25,9	5,1
Calcémie (mg/L)	61	111,2	12,0	45	109,1	7,2	38	108,1	9,6
CC (ml/min)	61	91,1	15,8	45	81,9	18,9	38	74,4	19,4
Vitamine D (ng/L)	61	19,3	8,1	45	20,9	8,8	38	22,2	8,8

Ph= Phosphorémie

CC= clairance de la créatininémie selon CKD-Epi

Les résultats de l'analyse multivariée sont représentés dans le **Tableau 4**.

Seule la valeur de la clairance de la créatinine est associée aux variations du CACS.
(p=0.0002)

L'analyse des rapports de cotes (OR) montre qu'une augmentation de la CC de 10 unités entre les groupes CACS ≤ 100 et CACS=0 est associé à un OR de 0,73 [0,58 ; 0,93].

Une diminution de la CC de 10 unités augmente le risque de 1.37 fois d'avoir un CACS ≤ 100 par rapport au fait d'avoir un score CACS=0

De plus, une augmentation de la CC de 10 unités entre les groupes CACS ≤ 100 et CACS=0 est associé à un OR de 0,58 [0,45 ; 0,76]. Ainsi une diminution de la CC de 10 unités augmente le risque d'avoir un CACS > 100 de 1,72 fois par rapport au fait d'avoir un CACS=0.

Tableau 4 Analyses bivariées des facteurs biologiques selon les classes de CACS.

Caractéristiques	CACS ≤ 100 vs CACS=0 OR (95%CI)	CACS > 100 vs CACS=0 OR (95%CI)	CACS > 100 vs CACS ≤ 100 OR (95%CI)	P value Analyse univariée
PTH (ng/L)				
Augmentation de 50 unités	0,97 [0,84 ; 1,12]	0,94 [0,79 ; 1,11]	0,96 [0,80 ; 1,16]	0,74
Phosphoremie (mg/L)				
Augmentation de 5 unités	1,02 [0,69 ; 1,51]	1,08 [0,72 ; 1,63]	1,06 [0,69 ; 1,64]	0,93
Calcémie (mg/L)				
Augmentation de 10 unités	0,81 [0,54 ; 1,23]	0,70 [0,43 ; 1,14]	0,87 [0,52 ; 1,45]	0,31
CC (ml/min)				
Augmentation de 10 unités	0,73 [0,58 ; 0,93]	0,58 [0,45 ; 0,76]	0,79 [0,62 ; 1,01]	0,0002
Vitamine D (ng/L)				
Augmentation de 5 unités	1,13 [0,89 ; 1,42]	1,23 [0,96 ; 1,56]	1,09 [0,85 ; 1,39]	0,25

Distribution coronaire des plaques calciques

Le **Tableau 5** résume la distribution du score calcique dans notre population, selon la topographie de l'atteinte coronaire.

La prévalence de CACS non nul chez les femmes est de 61% contre 38% dans la MESA, et de 80 contre 60% chez les hommes.

Le CAC moyen dans notre population est de 185,3.

De même le CACS moyen est de 65,1 au niveau de l'IVA avec un écart type de 158,4; et de 63,9 au niveau de la coronaire droite avec un écart type de 191,7.

Tableau 5 Distribution topographique du CACS

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
CACS	144	26,7	62,8	0,0	0,0	12,8	0,0	412,5
Tronc								
Commun								
CACS	144	29,8	158,2	0,0	0,0	1,4	0,0	1375,2
Circonflexe								
CACS	144	65,1	158,4	0,0	0,0	43,9	0,0	940,3
IVA								
CACS	144	63,9	191,7	0,0	0,0	19,0	0,0	1392,1
Coronaire								
Droite								
CACS	144	185,3	439,6	6,8	0,0	105,8	0,0	2587,1
Total								

IV) DISCUSSION

Dans cette étude nous avons montré qu'il existe une valeur plus élevée de la médiane de distribution du CACS chez les sujets de sexe féminin atteints d'une HPT1 dans le sous-groupe d'âge entre 65 et 74ans comparativement aux données de l'étude de la MESA dans la même tranche d'âge.

Ces patientes seraient donc porteuses d'une charge calcique coronaire plus importante et ainsi d'une surcharge athéromateuse globale surajoutée [50] comparativement aux sujets sains de la MESA.

Seuls les résultats statistiques portants sur cette tranche d'âge montrent une différence significative entre nos deux populations étudiées.

L'argument principal avancé pour expliquer ce résultat serait l'état d'hypercalcémie chronique dans lequel se trouve cette population, en effet 104 patients soit 78,2% de notre population présente une hypercalcémie à l'inclusion.

D'autres études confortent cette hypothèse, montrant que l'hypercalcémie chronique est un facteur de risque indépendant d'athérosclérose coronaire, et notamment de formation de plaques calcifiées [84].

Ces résultats sont différents de ceux de l'étude cas témoins menée par Streeten et al [85] dans laquelle aucune différence significative n'avait été mise en évidence après étude de la valeur du CACS entre une populations de patients atteints d' HPT1 et des sujets sains appariés selon l'âge et le sexe issus de la MESA, cependant seuls 20 patients porteurs d'une HPT1 avaient été inclus.

Des données récentes d'études sur la MESA suggèrent que chez les femmes à faible risque cardiovasculaire (pas de diabète ni de coronaropathie connue), un CACS très élevé (≥ 300) était associé à un risque relatif ajusté de 8 d'apparition d'événements coronariens majeurs [86], hors la médiane de distribution du CACS dans notre sous-groupe de femmes entre 65 et 74 ans n'est que de 43,5 IC 95% (16,2 ; $+\infty$).

Ainsi malgré une médiane de distribution du CACS plus élevée chez les patientes HPT1 que chez les sujets sains issus de la MESA, les valeurs ne semblent pas dépasser les seuls établis de risque cardiovasculaire surajouté.

Par ailleurs, il semble exister une tendance à la supériorité des valeurs du CACS chez les autres tranches d'âge étudiées comparativement aux patient de la MESA, notamment chez le sous-groupe des sujets de sexe masculin entre 65 et 74 ans sans atteindre le seul de significativité, probablement par manque d'effectif dans chacun des sous-groupes.

Notre étude a montré dans notre population, qu'une diminution de la CC de 10 unités augmente le risque de 1.37 fois d'avoir un $CACS \leq 100$ par rapport au fait d'avoir un score $CACS=0$; une diminution de la CC de 10 unités augmente le risque d'avoir un $CACS > 100$ de 1,72 fois par rapport au fait d'avoir un score $CACS=0$.

Ainsi une diminution de la clairance de la créatinine serait un facteur de risque indépendant d'augmentation du CACS.

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature à ce sujet montrant une augmentation significative du CACS chez des patients présentant une altération de la

fonction rénale (stade 3 à 5) définie comme un DFG ≤ 60 ml / min, avec une probabilité huit fois plus élevée de CACS >400 par rapport à un CACS <10 [87].

Par ailleurs, l'analyse statistique des distributions des valeurs de PTH et de phosphorémie dans notre population n'a pas montré de lien significatif avec la distribution des valeurs du CACS.

Ces résultats étaient attendus car il a été montré que seule l'hyperphosphatémie serait à l'origine d'une augmentation du risque de calcification vasculaire en favorisant la transition des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) vers un phénotype ostéoblastique. [88]

De plus d'autres études suggéraient que les niveaux de PTH n'étaient pas associés à la valeur initiale du CACS, mais plutôt à sa progression. [89]

L'étude de la distribution des calcifications coronaires dans notre population, révèle un CACS plus élevé sur le segment interventriculaire antérieur (IVA) de l'artère coronaire gauche, suivi de l'atteinte de l'artère coronaire droite, de l'artère circonflexe, et enfin du tronc commun coronaire gauche.

La distribution des plaques calcifiées dans notre population suit celle observée dans l'étude d'Iwasaki et al [90], le mécanisme pathogénique reste encore incertain.

Les études de l'hémodynamique des artères coronaires suggèrent que les différences de flux, de contrainte de cisaillement sur la paroi serait à l'origine de la topographie de cette atteinte, notamment sur le segment proximal de l'IVA [91].

La première limite de notre étude semble être le faible effectif de notre population, comparativement aux données de la MESA, notamment lors de l'analyse en sous-groupes d'âge ; en effet le seul résultat statistiquement significatif a été mis en évidence dans le sous-groupe contenant le plus de sujets (N=37), par ailleurs seule une tendance à la supériorité du CACS a été observée.

Ainsi l'une des solutions pour augmenter la puissance de notre analyse serait d'envisager une étude multicentrique, afin de revaloriser les effectifs dans chaque sous-groupe.

Secondairement, notre population étudiée est d'origine caucasienne, alors que la cohorte de la MESA est nord-américaine, l'exposition aux facteurs de risques cardiovasculaire n'est pas identique, en effet notre population présente 36,1% de patients hypertendus contre 42% dans la MESA ; l'hypertension artérielle étant un facteur de risque indépendant de calcifications coronaires [92].

V) CONCLUSION

Il existe une augmentation significative de la médiane de distribution du CACS chez les femmes entre 65 et 74ans comparativement aux sujets issus de la MESA.

Une diminution de la clairance de la créatinine est associée à un risque relatif d'augmentation du CACS.

Il serait intéressant d'étudier chez notre population de patients atteints d'une HPT1, la prévalence d'apparition de calcifications vasculaires, sur d'autres segments artériels, notamment carotidiens.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akerstrom, G., J. Malmaeus, and R. Bergstrom, *Surgical anatomy of human parathyroid glands*. Surgery, 1984. **95**(1): p. 14-21.
2. Ruda, J.M., C.S. Hollenbeak, and B.C. Stack, Jr., *A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **132**(3): p. 359-72.
3. Melton, L.J., 3rd, *The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America*. J Bone Miner Res, 2002. **17 Suppl 2**: p. N12-7.
4. Bilezikian, J.P., et al., *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3561-9.
5. Eastell, R., et al., *Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3570-9.
6. Yu, N., et al., *The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study*. QJM, 2011. **104**(6): p. 513-21.
7. Bilezikian, J.P. and J.T. Potts, Jr., *Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future*. J Bone Miner Res, 2002. **17 Suppl 2**: p. N57-67.
8. Solomon, B.L., M. Schaaf, and R.C. Smallridge, *Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery*. Am J Med, 1994. **96**(2): p. 101-6.
9. Yu, N., et al., *Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **73**(1): p. 30-4.
10. Wilson, R.J., et al., *Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures*. Ann Intern Med, 1988. **109**(12): p. 959-62.
11. Bollerslev, J., et al., *Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(5): p. 1687-92.
12. Ambrogini, E., et al., *Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 3114-21.

13. Lane, M.J., et al., *Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas.* AJR Am J Roentgenol, 1998. **171**(3): p. 819-23.
14. Doppman, J. and W. Hammond, *Localization of parathyroid adenoma.* N Engl J Med, 1969. **281**(22): p. 1248-9.
15. Gross, N.D., et al., *The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism.* Laryngoscope, 2004. **114**(2): p. 227-31.
16. Rodgers, S.E., et al., *Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography.* Surgery, 2006. **140**(6): p. 932-40; discussion 940-1.
17. Coakley, A.J., et al., *⁹⁹Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging.* Nucl Med Commun, 1989. **10**(11): p. 791-4.
18. Chen, C.C., et al., *Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT.* J Nucl Med, 1997. **38**(6): p. 834-9.
19. Auffermann, W., et al., *MR signal intensity of parathyroid adenomas: correlation with histopathology.* AJR Am J Roentgenol, 1989. **153**(4): p. 873-6.
20. Diamond, T., et al., *Estrogen replacement may be an alternative to parathyroid surgery for the treatment of osteoporosis in elderly postmenopausal women presenting with primary hyperparathyroidism: a preliminary report.* Osteoporos Int, 1996. **6**(4): p. 329-33.
21. Peacock, M., et al., *Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(1): p. 135-41.
22. Norman, J., J. Lopez, and D. Politz, *Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations.* J Am Coll Surg, 2012. **214**(3): p. 260-9.
23. Udelsman, R., Z. Lin, and P. Donovan, *The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism.* Ann Surg, 2011. **253**(3): p. 585-91.
24. Andersson, P., E. Rydberg, and R. Willenheimer, *Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review.* Eur Heart J, 2004. **25**(20): p. 1776-87.

25. Hedback, G., et al., *Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism*. World J Surg, 1990. **14**(6): p. 829-35; discussion 836.
26. Silverberg, S.J., et al., *A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery*. N Engl J Med, 1999. **341**(17): p. 1249-55.
27. Ogino, K., D. Burkhoff, and J.P. Bilezikian, *The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein*. Endocrinology, 1995. **136**(7): p. 3024-30.
28. Piovesan, A., et al., *Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(3): p. 321-8.
29. Marx, S.J., *Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders*. N Engl J Med, 2000. **343**(25): p. 1863-75.
30. Hedback, G. and A. Oden, *Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update*. Eur J Clin Invest, 1998. **28**(4): p. 271-6.
31. Ogard, C.G., et al., *Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark*. World J Surg, 2004. **28**(1): p. 108-11.
32. Lundgren, E., et al., *Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 978-85.
33. Lind, L., et al., *Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years*. J Clin Epidemiol, 1997. **50**(8): p. 967-73.
34. Urena, P., et al., *Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues*. Endocrinology, 1993. **133**(2): p. 617-23.
35. Nickols, G.A., M.A. Metz, and W.H. Cline, Jr., *Endothelium-independent linkage of parathyroid hormone receptors of rat vascular tissue with increased adenosine 3',5'-monophosphate and relaxation of vascular smooth muscle*. Endocrinology, 1986. **119**(1): p. 349-56.
36. Schleiffer, R., et al., *Parathyroid hormone acute vascular effect is mediated by decreased Ca²⁺ uptake and enhanced cAMP level*. Mol Cell Endocrinol, 1989. **67**(1): p. 63-71.

37. Fliser, D., et al., *Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans*. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. **12**(5): p. 933-8.
38. Yao, L., et al., *Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. *J Hypertens*, 2016. **34**(2): p. 196-203.
39. Vlachakis, N.D., et al., *Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients*. *Hypertension*, 1982. **4**(3): p. 452-8.
40. Brown, J., et al., *Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(2): p. 490-9.
41. Bansal, N., et al., *Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *J Am Heart Assoc*, 2014. **3**(6): p. e001278.
42. Wannamethee, S.G., et al., *Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease*. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(5): p. 732-9.
43. Kiernan, T.J., et al., *Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system*. *Int J Cardiol*, 2006. **113**(3): p. E89-92.
44. Stefanelli, T., et al., *Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(1): p. 106-12.
45. Tassone, F., et al., *Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism*. *Diabet Med*, 2009. **26**(10): p. 968-73.
46. Hagstrom, E., et al., *Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. **56**(2): p. 253-60.
47. Nasir, K. and M. Clouse, *Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals*. *Radiology*, 2012. **264**(3): p. 637-49.
48. Greenland, P., S.C. Smith, Jr., and S.M. Grundy, *Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests*. *Circulation*, 2001. **104**(15): p. 1863-7.
49. Simons, D.B., et al., *Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(5): p. 1118-26.

50. Budoff, M.J., et al., *Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology*. *Circulation*, 2006. **114**(16): p. 1761-91.
51. Pletcher, M.J., et al., *Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(12): p. 1285-92.
52. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(4): p. 827-32.
53. Hong, C., et al., *Coronary artery calcium measurement with multi-detector row CT: in vitro assessment of effect of radiation dose*. *Radiology*, 2002. **225**(3): p. 901-6.
54. Yoon, H.C., et al., *Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation*. *Acad Radiol*, 1997. **4**(10): p. 666-73.
55. Azevedo, C.F., C.E. Rochitte, and J.A. Lima, *Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification*. *Arq Bras Cardiol*, 2012. **98**(6): p. 559-68.
56. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(17): p. 1773-83.
57. Humphrey, L.L., et al., *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation*. *Ann Intern Med*, 2013. **159**(6): p. 411-420.
58. Brenner, D.J. and M.A. Georgsson, *Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern?* *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 328-37.
59. Greenland, P., et al., *ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(3): p. 378-402.
60. Lauer, M.S., *Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk*. *JAMA*, 2007. **297**(12): p. 1376-8.

61. Arad, Y., et al., *Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(1): p. 158-65.
62. Becker, A., et al., *Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a prospective study in 716 patients over 8 years*. BMC Cardiovasc Disord, 2008. **8**: p. 27.
63. Greenland, P., et al., *Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals*. JAMA, 2004. **291**(2): p. 210-5.
64. Ford, E.S., W.H. Giles, and A.H. Mokdad, *The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1791-6.
65. Budoff, M.J., et al., *Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(18): p. 1860-70.
66. Taylor, A.J., et al., *Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(5): p. 807-14.
67. Sara, L., et al., *[II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]*. Arq Bras Cardiol, 2014. **103**(6 Suppl 3): p. 1-86.
68. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Atherosclerosis, 2012. **223**(1): p. 1-68.
69. McClelland, R.L., et al., *Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Circulation, 2006. **113**(1): p. 30-7.
70. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.

71. Miedema, M.D., et al., *Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014. **7**(3): p. 453-60.
72. Blaha, M.J., et al., *Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study*. *Lancet*, 2011. **378**(9792): p. 684-92.
73. Sarwar, A., et al., *Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009. **2**(6): p. 675-88.
74. Budoff, M.J., et al., *Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(12): p. 1229-36.
75. McEvoy, J.W., et al., *Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(20): p. 1613-22.
76. Hokanson, J.E., et al., *Evaluating changes in coronary artery calcium: an analytic method that accounts for interscan variability*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. **182**(5): p. 1327-32.
77. Ghadri, J.R., et al., *Inter-scan variability of coronary artery calcium scoring assessed on 64-multidetector computed tomography vs. dual-source computed tomography: a head-to-head comparison*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(15): p. 1865-74.
78. Greenland, P., et al., *2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(25): p. e50-103.
79. Min, J.K., et al., *Determinants of coronary calcium conversion among patients with a normal coronary calcium scan: what is the "warranty period" for remaining normal?* *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(11): p. 1110-7.
80. Kramer, C.K., et al., *Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f1654.
81. Chen, N.X. and S.M. Moe, *Vascular calcification: pathophysiology and risk factors*. *Curr Hypertens Rep*, 2012. **14**(3): p. 228-37.
82. Agarwal, S., et al., *Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(4): p. 972-7.

83. Noureldine, S.I., Z. Gooi, and R.P. Tufano, *Minimally invasive parathyroid surgery*. *Gland Surg*, 2015. **4**(5): p. 410-9.
84. Shin, S., et al., *Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(22): p. 2873-81.
85. Streeten, E.A., et al., *Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Endocr Pract*, 2008. **14**(2): p. 155-61.
86. Lakoski, S.G., et al., *Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)*. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(22): p. 2437-42.
87. Kramer, H., et al., *Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(2): p. 507-13.
88. Jono, S., et al., *Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification*. *Circ Res*, 2000. **87**(7): p. E10-7.
89. Malluche, H.H., et al., *High Parathyroid Hormone Level and Osteoporosis Predict Progression of Coronary Artery Calcification in Patients on Dialysis*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. **26**(10): p. 2534-44.
90. Iwasaki, K., et al., *Distribution of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease*. *Heart Vessels*, 2010. **25**(1): p. 14-8.
91. Wasilewski, J., et al., *Predominant location of coronary artery atherosclerosis in the left anterior descending artery. The impact of septal perforators and the myocardial bridging effect*. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2015. **12**(4): p. 379-85.
92. Mallikethi-Reddy, S., et al., *Coronary artery calcium in hypertension: a review*. *J Am Soc Hypertens*, 2015. **9**(12): p. 993-1000.

VU

NANCY, le **16 octobre 2018**

Le Président de Thèse

NANCY, le **18 octobre 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10516

NANCY, le **19 octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : L'hyperparathyroïdie primaire se caractérise par un déséquilibre phosphocalcique conduisant à la formation de calcifications vasculaires. Les patients atteints présentent un risque cardiovasculaire surajouté. Le score calcique coronaire (CACs) mesure la charge calcique coronaire de manière non invasive et reproductible. L'objectif de l'étude est d'évaluer les valeurs du score calcique coronaire (CACs) chez les patients hyperparathyroïdiens primaires, comparativement à une population saine issue de la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), et déterminer un facteur biologique influençant les valeurs du CACs.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une mesure scannographique du CACs lors du bilan préopératoire de patients hyperparathyroïdiens primaires adressés au CHRU de NANCY. Les patients avaient plus de 45ans, sans d'antécédents de diabète, d'insuffisance rénale ou de pathologie coronarienne symptomatique. Nous avons calculé la médiane de distribution du CACs dans notre population selon des tranches d'âges définies puis comparé ces valeurs à celles des patients de la MESA.

Résultats : 144 patients furent inclus, 119 femmes (sex ratio=4,76) présentant un âge moyen de 64ans. La médiane de distribution du CACs est significativement plus élevée chez les femmes entre 65 et 74ans comparativement aux données de la MESA : 43,5 [16,2 ; +∞ [vs 13 avec Pvalue =0,049. Une diminution de 10 points de la clairance de la créatinine augmente le risque de 1.37 fois d'avoir un CACs ≤ 100 par rapport au fait d'avoir un CACs=0 ; et de 1,72 d'avoir un CACs > 100 par rapport un CACs=0 avec Pvalue =0,0002.

Conclusion : Il existe une augmentation de la valeur du CACs chez les femmes entre 65 et 74ans atteintes d'une hyperparathyroïdie primaire comparativement à une population saine issue de la MESA. Une diminution de la clairance de la créatinine est un facteur de risque d'augmentation du CACs.

TITRE EN ANGLAIS : Coronary artery calcifications in patients with primary hyperparathyroidism : a prospective cohort study in 144 patients.

THESE : Docteur en Médecine Spécialisée, année 2018

MOTS CLES : Score calcique, hyperparathyroïdie, calcifications, coronaires.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté De Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex
