

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2021

N° 2021-121

**THÈSE**  
pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES DE CHIRURGIE GÉNÉRALE

par

Maxime GERARD

---

Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2021

---

EVOLUTION OSTÉODENSITOMÉTRIQUE À 1 AN POST-OPÉRATOIRE APRÈS  
PARATHYROÏDECTOMIE POUR HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE :  
RÉSULTATS DE LA COHORTE PROSPECTIVE NANTAISE COHPT

---

Président : Monsieur le Professeur Eric MIRALLIE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire BLANCHARD

Composition du jury : Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Monsieur le Professeur Guillaume MEURETTE

Madame le Docteur Pascale GUILLOT

## Remerciements,

*Au Professeur Éric Mirallié,*

Monsieur, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je ne vous remercierai jamais assez du temps et de l'aide précieuse que vous m'avez apportés. Je ne connais pas beaucoup de chef de service qui accepte d'aider leurs internes à faire du recueil de données... Vos connaissances, votre savoir-faire chirurgical et votre humour font que c'est toujours un plaisir de vous aider au bloc. Vous m'avez beaucoup apporté et vous m'apporterez encore beaucoup pendant ces deux années de clinicat.

*Au Docteur Claire Blanchard,*

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Tout ne s'est pas passé comme prévu lors de la rédaction de cette thèse mais si je suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi. Ton aide, tes conseils et tes encouragements durant la rédaction de ce travail m'ont été précieux. Travailler avec toi a été un vrai plaisir et un réel enrichissement.

*Au Professeur Bertrand Cariou,*

Après m'avoir accepté au sein de votre équipe pour la réalisation de mon master 2 vous me faites le privilège d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Vos connaissances et votre carrière forcent le respect.

*Au Professeur Guillaume Meurette,*

Merci d'avoir accepté d'être l'un de mes rapporteurs de thèse. De cette mémorable communication orale au JFHOD à cette soutenance, vous me faites l'honneur de m'accompagner. La boucle est bouclée.

*Au Docteur Pascale Guillot,*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre expertise en rhumatologie est indispensable pour une analyse éclairée de ce travail. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à l'avenir.

***A tous mes formateurs,***

*Au Professeur Lifante et à toute son équipe de chirurgie endocrinienne de Lyon sud,*  
votre gentillesse, vos connaissances et votre expérience m'ont énormément apporté durant ces 6 mois d'inter-CHU. Je garderai toujours un excellent souvenir de votre accueil et de votre équipe.

*A l'équipe de chirurgie digestive du CHD de la Roche sur Yon,*  
et surtout au Dr Fabrice Denimal, pour sa pédagogie et ses précieux conseils (qui n'a pas un coup d'avance, a un coup de retard) et au Dr Marc Henri Jean pour sa bonne humeur et son humour toujours fin et distingué.

*A l'équipe du service de chirurgie digestive de St Nazaire,*  
pour les précieux conseils et l'accompagnement tout au long de mon semestre parmi vous.

*A l'équipe de chirurgie oncologique de l'ICO,*  
au Dr Dumont et à Guérolé pour ce dernier semestre si instructif aussi bien sur le plan pratique que théorique.

*A l'équipe du service de CCDE,*  
aux Docteurs Cécile Caillard, Émilie Duchalais, Nicolas Régenet, Juliette Podevin, Sylvie Métairie, Marie De Montrichard ;  
je vous remercie autant pour la formation au quotidien que pour la bonne ambiance que vous apportez au service.

*A tous les chefs de clinique qui m'ont suivi durant toutes ces années,*  
aux Docteurs Céline Salaud, Antoine Chalopin, Sébastien Faraj, Guérolé Simon, Ludwig Pasquier, Carine Korkmaz, Myriam Noailles, Emilie Roy, Aurélie Aumont, Arnaud Sans, Farouk Drissi, Maxime Lefevre, Charles-Henri David, Ilies El boukili, Iris Amblard,... ;  
merci à tous pour votre patience et votre pédagogie.

## **A tous mes amis et co-internes,**

### *Les Nantais,*

Aux grand P et à Bilal, pour tout ce temps passé à réviser ensemble à la bibliothèque, à parler littérature ou politique... Sans vous, ces années d'internat n'auraient pas eu la même saveur ;  
à Cecilia ma coloc préférée ;

à Lucas qui m'a accompagné pendant si longtemps ;

Toub le chef de service, Rim et Guillaume les bordelais, Donatien le père de famille, Anne-So ma future co-chef préférée, Florent, Yoanna, Julien, Solène, Batardo from Pornic, Fanny, Thomas B., Horti, Dezou, Elise, Jean-Charles, l'équipe de Lyon Sud et tous ceux que j'oublie...

### *A mes co-externes Tourangeaux,*

Guitou et Philou, mes deux amours, merci encore pour toutes ces années d'amitié, ces heures de travail à clocheville, au B1A et Orléans et pour tous ces lendemains de soirées... Vous me manquez...

A kiki, Alex, Cadet, Agnard la révélation, Jeanjean, humphrey, Martin, Chasseur, Charlotte, Marie, Soraya et tous les autres. Merci d'avoir partagé avec moi toutes ces années de travail, de soirées tourangelles endiablées, de vacances et d'amitiés !!

### *Aux Percherons,*

Martin, Justin, Loulou (et mahaut <3), Rinox, Mautret, Robin T, Alex, Edgar, P-M, Pierrot, Paulin, Greg, Lucile, Elia, Emeric, Romi, Gigi, Valou, Robin S ;

Je vous connais pour la plupart depuis plus de 20 ans, vous avez toujours été présents malgré la distance et les études. Je suis fier de tous vous avoir comme pote, je vous aime !

Longue vie à « Perchella » !

### *Aux Brakass,*

***A toute ma famille,***

*A ma mère,*

un soutien sans faille tout au long de ces nombreuses années. Merci de m'avoir accompagné, soutenu et d'avoir toujours cru en moi pendant ces longues études même pendant ces premières années un peu compliquées, ou les études n'étaient plus vraiment la priorité... Je suis fier de t'avoir comme mère. Cette thèse, elle est aussi pour toi.

*A mon père,*

tu es mon modèle et un exemple de réussite pour moi. La communication n'est pas toujours la chose la plus simple dans la famille mais je suis fier de la relation et de la complicité que nous partageons.

*A Clara et Margaux, mes sœurs,*

je ne suis pas toujours le frère parfait et j'ai de la chance de vous avoir comme petite sœur. Je ne vous le dis pas souvent mais je suis fier de vous.

*A mes grands-parents,*

Je vous aime.

*Et enfin à toi Maïtala,*

Je pense que je ne pourrai jamais te remercier assez. Te remercier de partager ma vie depuis si longtemps. Trois ans que tu fais preuve de la plus grande des patiences. Vivre à mes côtés n'est pas toujours simple, entre blagues vaseuses et second degré incompréhensible...

Malgré toutes ces années, tu es toujours là, à continuer de me trouver drôle. Ton humour et ta joie de vivre font qu'avec toi les vacances les plus pluvieuses deviennent nos meilleurs souvenirs... La vie paraît plus douce à tes côtés.

## Abréviations :

1,25 DHCC : 1,25 dihydroxycholecalciferol

Ca<sup>2+</sup> : Calcium ionisé

CaSR : Calcium Sensing Receptor

DMO : Densité minérale osseuse

FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23

IgF1 : Insulin like growth Factor 1

LEC : Liquide Extra Cellulaire

pHPT : Hyperparathyroïdie primaire

PTH : Parathormone

PTHrp : Parathormone related protein

PTX : Parathyroïdectomie

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloïde

## Table des matières

I.	Introduction.....	9
1.	Hyperparathyroïdie primaire.....	9
a.	Définition.....	9
b.	Epidémiologie.....	9
c.	Diagnostic (6).....	9
d.	Diagnostic différentiel.....	10
e.	Anatomopathologie.....	10
f.	L'hyperparathyroïdie modérée ou « mild pHPT ».....	11
g.	Symptômes.....	12
h.	Prise en charge thérapeutique.....	14
2.	Métabolisme Phosphocalcique.....	16
a.	Physiologie du calcium.....	16
b.	Régulation du calcium.....	16
3.	Ostéodensitométrie.....	19
a.	La Densité minérale osseuse (DMO).....	19
b.	La notion de référence normale.....	19
c.	T-score.....	19
d.	Ostéoporose.....	21
e.	Densité minérale osseuse dans la pHPT.....	21
f.	Effet du traitement chirurgical sur la pHPT.....	22
II.	Objectif de l'étude.....	24
III.	Article principal : Evolution ostéodensitométrie à 1 an post-opératoire après parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primaire : Résultats de la cohorte prospective nantaise CoHPT.25	
	Introduction.....	25
	Matériels et méthodes.....	27
	<i>Critères d'éligibilité.....</i>	27
	<i>Diagnostic de l'pHPT et du profil biochimique.....</i>	27
	<i>Recueil des données biologiques.....</i>	27
	<i>Score d'activité physique de Ricci et Gagnon.....</i>	27
	<i>Mesure de la densité minérale osseuse.....</i>	28
	<i>Intervention chirurgicale.....</i>	28
	<i>Critère de guérison biologique.....</i>	28
	<i>Déclaration d'éthique.....</i>	28
	<i>Analyse statistique.....</i>	28

Résultats .....	30
<i>Caractéristiques démographiques et opératoires de la population générale</i> .....	30
<i>Prise en charge chirurgicale</i> .....	31
<i>Caractéristiques biochimiques de la population générale</i> .....	31
<i>Caractéristiques démographique et opératoire des groupe pHPT classique et pHPT « modérée »</i> . .....	32
<i>Caractéristiques biochimiques pré et post-opératoire des groupes pHPT classique et pHPT     “modérée”</i> . .....	33
<i>Comparaison des groupes « guéri » vs « non guéri »</i> .....	34
<i>Paramètres ostéodensitométriques pré et à un an post-opératoire de la population générale</i> ...	36
<i>Paramètres ostéodensitométriques pré et à un an post-opératoire des groupes pHPT classique et     pHPT « modérée »</i> .....	36
<i>Paramètres ostéodensitométriques pré et à un an post-opératoire de notre population générale     en fonction du statut « guéri » ou « non guéri » à 6 mois</i> .....	38
<i>Analyse univariée des facteurs prédictifs d’amélioration de la DMO</i> . .....	39
IV) Discussion.....	42
<i>Bénéfice de la chirurgie à 1 an post-opératoire sur les paramètres biochimiques</i> .....	42
<i>Amélioration des paramètres osseux à 1 an post-opératoire dans la population générale</i> .....	43
<i>Différences d’évolution ostéodensitométrique entre l’hyperparathyroïdie « modérée » et     l’hyperparathyroïdie classique, post-parathyroïdectomie</i> . .....	44
<i>Comparaisons ostéodensitométriques entre nos groupes « guéri » vs « non guéri »</i> . .....	46
<i>Facteurs influençant l’évolution de la DMO en post-opératoire (analyse univariée)</i> .....	47
<i>Forces de l’étude</i> .....	48
<i>Limites de l’étude</i> .....	49
V) Conclusion .....	50
VI) Bibliographies.....	51

# I. Introduction

## 1. Hyperparathyroïdie primaire

### a. Définition

L'hyperparathyroïdie primaire (pHPT) est une maladie des glandes parathyroïdes due à une hypersécrétion excessive et inappropriée de parathormone (PTH), par une ou plusieurs glandes pathologiques (1). Cette hypersécrétion entraîne une hypercalcémie, associée à une hypercalciurie et une hypophosphorémie. Elle associe une augmentation d'activité des cellules parathyroïdiennes et une diminution de sensibilité de ces cellules au rétrocontrôle par le calcium.

L'hyperparathyroïdie a pour conséquence :

- une augmentation de l'absorption intestinale du calcium,
- une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium,
- une diminution de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates,
- une augmentation de la résorption osseuse.

### b. Epidémiologie

Actuellement l'incidence annuelle est estimée à 66/100 000 personnes/an chez les femmes et 25/100 000 personnes/an chez les hommes (2). La pHPT est rare chez l'enfant, sa fréquence augmente à partir de la 2<sup>e</sup> décennie avec un pic entre 50 et 60 ans. Elle est beaucoup plus fréquente chez la femme que chez l'homme (avec un ratio 3 pour 1). Son incidence est maximale au moment de la ménopause.

La prévalence de l'hyperparathyroïdie est estimée à 4/1000 aux Etats-Unis, 3/100 000 en Europe (3).

Dans la plupart des cas, il s'agit de formes sporadiques (90%). Les formes familiales (10%) sont essentiellement retrouvées dans le cadre des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type I (NEMI) (4,5). C'est la 3<sup>e</sup> endocrinopathie en termes de prévalence après le diabète non insulino-dépendant et les pathologies thyroïdiennes.

### c. Diagnostic (6)

Le diagnostic repose sur la biologie. L'imagerie n'est qu'une aide à la localisation et ne doit pas être demandée si le diagnostic biologique n'est pas certain.

L'hypercalcémie constitue le signe cardinal de la pHPT. Cette hypercalcémie se définit en général par une calcémie supérieure à 2,6 mmol/L (variable selon les normes du laboratoire). La forme ionisée de la calcémie étant la seule biologiquement active, le dosage de la calcémie corrigée est à privilégier.

Cette hypercalcémie est souvent modérée et stable dans le temps. Elle peut cependant être élevée dans les cas d'pHPT ancienne, évoluant depuis de nombreuses années. Ces formes sont de moins en moins présentes de nos jours avec la réalisation de bilan biologique de routine.

L'hypercalcémie est associée à une augmentation du taux de PTH. C'est la PTH intacte (1-84) qui est dosée, par dosage immuno-métrique. L'augmentation de la PTH permet d'exclure les autres causes d'hypercalcémie. Si l'augmentation de la PTH est modérée, la répétition des dosages peut être utile pour le diagnostic des formes débutantes. La PTH peut parfois être normale mais, dans ces cas-là, sera inadaptée à la valeur de la calcémie.

La calciurie des 24 heures doit être mesurée. Dans l'hyperparathyroïdie primaire, elle est normale ou augmentée. L'hypercalciurie est liée à la saturation de la capacité de réabsorption rénale du calcium,

augmentée sous l'effet de la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dont la synthèse est stimulée sous l'action de la PTH. L'hypocalciurie s'observe également dans les autres causes d'hypercalcémie mais la PTH est alors basse.

L'association d'une hypercalcémie avec une augmentation de la PTH signe quasiment le diagnostic mais quelques pièges doivent être évités.

#### d. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire se pose avec les autres causes d'hypercalcémie que sont les pathologies malignes (myélome, métastases osseuses), la prise de thiazidiques ou de lithium, l'intoxication à la vitamine D, l'hypercalcémie hypocalciurique familiale (pathologie autosomique dominante), les granulomatoses. En général, les pathologies malignes sont associées à une diminution de la PTH mais à une augmentation de la PTHrp (Parathormone-related peptide). On peut donc facilement redresser le diagnostic.

L'insuffisance rénale chronique est, quant à elle, une cause à part entière d'augmentation de la PTH.

Une attention particulière doit être prise vis-à-vis de la carence en vitamine D. Cette carence induit une hyperparathyroïdie secondaire (HPTII) et doit donc être corrigée avant de porter le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire dans les formes normocalcémique ou à calcémie modérément augmentée.

#### e. Anatomopathologie

Les étiologies à l'origine de la pHPT sont l'adénome (80 à 85%) (figure 1), l'hyperplasie (15 à 20%), résultant de l'hyperfonctionnement de plusieurs glandes parathyroïdes, et le carcinome parathyroïdien (environ 1%) (7). Ce dernier est souvent de diagnostic difficile. Il faut toujours rechercher des extensions locales, des embolies vasculaires ou des lésions métastatiques. L'hypercalcémie est en général majeure (supérieure à 3 mmol/L), associée à une PTH très élevée.

La pHPT due à un adénome ne concerne habituellement qu'une seule glande pathologique alors que l'hyperplasie est une atteinte multi-glandulaire.



*Figure 1 : Adénome parathyroïdien unique*

f. L'hyperparathyroïdie modérée ou « mild pHPT »

La standardisation des bilans biologiques, l'augmentation et l'amélioration des imageries cervicales ont permis de mettre en évidence de nouveaux profils biologiques d'hyperparathyroïdies. Ces profils correspondraient à des stades moins évolués, de diagnostics plus précoces que la pHPT dite classique.

L'hyperparathyroïdie normocalcémique, c'est-à-dire sans élévation de la calcémie (notamment en cas de déficit en vitamine D, d'hypoalbuminémie ou d'hyperhydratation), a ainsi pu être mise en évidence. La PTH est élevée, en regard d'une calcémie normale, de même que la calciurie. Ces formes sont souvent diagnostiquées après découverte d'une ostéoporose ou d'un calcul des voies urinaires et pourraient être des formes précoces d'hyperparathyroïdie (8,9).

Dans l'hyperparathyroïdie normo-hormonale, la calcémie est alors augmentée en regard d'une PTH « anormalement normale », il s'agit d'un autre profil biochimique. Cette forme est plus souvent diagnostiquée sur l'hypercalcémie mais semble moins fréquente.

Finalement, dans la littérature, devant des difficultés d'effectif présentant ces profils biochimiques, un nouveau profil a émergé. Le terme d'hyperparathyroïdie primaire « modérée » (« mild » pHPT) a été interprété de nombreuses façons différentes au cours des 30 dernières années et, en tant que tel, n'est pas un terme universel avec une définition claire. La littérature contient de nombreux exemples dans lesquels elle est définie comme une maladie asymptomatique, ou une pHPT dans laquelle les taux de calcium et/ou de PTH sont supérieurs à la normale mais ne sont que légèrement élevés. Beaucoup d'études utilisent ce terme pour regrouper à la fois les pHPT normocalcémique et normo-hormonale (10). Une définition plus simple sépare les pHPT classiques des pHPT "modérée" en fonction de leurs

concentrations de calcium ; la pHPT "modérée" est alors définie par une calcémie corrigée  $\leq 2.85$  mmol/L et la pHPT classique par une calcémie corrigée  $> 2.85$  mmol/L (11,12). Nous utiliserons cette définition lors de ce travail.

#### g. Symptômes

La plupart des signes cliniques sont non spécifiques et sont liés à l'hypercalcémie. En effet, les seuls signes directement liés à l'excès de PTH sont les signes cliniques et symptômes osseux. Cette atteinte osseuse est corticale et trabéculaire.

- Osseux (13,14)

Les atteintes du squelette sont liées notamment aux propriétés cataboliques de la PTH sur l'os cortical, notamment au niveau du poignet, et à l'effet anabolique sur l'os trabéculaire, entraînant une épargne des sites spongieux comme le rachis.

L'ostéite fibrokystique, décrite par Recklinghausen en 1920, est devenue exceptionnelle. En effet avec l'augmentation de la réalisation des bilans biologiques, l'hyperparathyroïdie est de plus en plus diagnostiquée fortuitement et de manière asymptomatique. Cette atteinte osseuse, associe des déformations osseuses des tibias, des avant-bras ou des mâchoires avec une décalcification du rebord alvéolaire du maxillaire entraînant une chute précoce des dents.

La résorption sous périostée est pathognomonique de l'hyperparathyroïdie. Elle prédomine au niveau des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> phalanges, sur le bord radial. La résorption de la houppe de la 3<sup>e</sup> phalange est typique. La corticale est irrégulière, formant des spicules. Des lacunes osseuses sous corticales sont visibles. Ces lésions siègent également au niveau des extrémités distales des os longs. Au niveau du crâne, la résorption de l'os alvéolaire donne un aspect granuleux ou aspect « poivre et sel ». Des tumeurs brunes, lytiques, soufflantes, peuvent se développer dans les formes anciennes. La douleur est d'intensité variable. Elle siège plutôt au niveau des os longs.

- Ostéoporose

L'ostéoporose est aussi présente dans les formes modérées de pHPT. Elle est surtout marquée au niveau de l'avant-bras et du col du fémur. Elle est précédée par une déminéralisation du squelette et d'une ostéopénie. L'effet de la pHPT sur la densité minérale osseuse est détaillée plus loin dans ce travail.

L'hyperparathyroïdie entraîne une augmentation du risque de fracture même avec un traumatisme minime (15). Ces fractures peuvent survenir de manière très anticipée par rapport au diagnostic. Il existe par ailleurs un risque de tassement vertébral lié à l'ostéoporose.

- Chondrocalcinose

L'hyperparathyroïdie est la cause la plus fréquente de chondrocalcinose. Elle siège fréquemment au niveau des genoux, des hanches, des poignets ou des épaules. Le dépôt de calcium se fait au niveau des fibrocartilages, entraînant des crises aiguës ou chroniques. Elle est retrouvée chez près de 25% des patients.

- Rénale

La première description de l'association hyperparathyroïdie et calcul rénal a été faite en 1930 par Albright. Les signes rénaux restent les signes les plus fréquents de l'hyperparathyroïdie (16,17).

L'hypercalciurie entraîne la formation de calculs. Initialement asymptomatiques, ils peuvent entraîner une hématurie et des crises de coliques néphrétiques. Ces calculs restent cependant principalement de découverte fortuite lors d'une échographie ou d'un scanner. La formation de calculs est également favorisée par la diminution de la filtration glomérulaire et l'augmentation du pH urinaire associée à une absorption élevée d'oxalates. Les coliques néphrétiques sont souvent récidivantes et bilatérales.

Les formes lithiasiques de l'hyperparathyroïdie primaire sont le plus souvent des formes du sujet jeune.

La néphrocalcinose est devenue exceptionnelle. Elle est d'installation progressive et peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Elle est liée aux dépôts de calcium dans le parenchyme rénal mais elle est plus fréquente dans d'autres étiologies d'hypercalcémie. L'insuffisance rénale peut également être liée aux complications des lithiases rénales enclavées et surinfectées.

Enfin, les atteintes tubulaires peuvent entraîner un syndrome polyuro-polydipsique.

- Gastro-intestinaux

La pancréatite aigüe est une complication classique mais rare de l'hyperparathyroïdie primaire (2%). Une calcémie normale au cours d'une pancréatite aigüe alors qu'on s'attend à une hypocalcémie doit faire rechercher une pHPT (18). Les formes chroniques avec pancréatite calcifiante liées aux dépôts de calcium sont également possibles.

L'augmentation de l'acidité gastrique est fréquemment rapporté dans la pHPT (19). Cette augmentation de l'acidité gastrique peut se traduire par un reflux gastro-œsophagien ou un ulcère gastro-duodéal de manière plus rare. Les ulcères sont retrouvés dans 10 à 20% des cas. Ils sont plus souvent duodénaux que gastriques et rebelles au traitement médical.

Des études ont montré la relation entre la constipation et l'hyperparathyroïdie avec une amélioration dans 80% des cas en cas de parathyroïdectomies (20,21). Des manifestations moins spécifiques, liées à l'hypercalcémie peuvent être présentes (nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales diffuses).

- Cardio-vasculaires (22)

L'atteinte cardio-vasculaire est fréquente même en cas d'hypercalcémie modérée. La PTH a un effet inotrope positif qui entraîne une hypertension artérielle. Cette hypertension artérielle, fréquente, est peu corrigée par la parathyroïdectomie. L'action du système rénine-angiotensine a été évoquée mais sans corrélation claire. La PTH a un effet hypertrophique sur les cardiomyocytes. L'hyperparathyroïdie peut entraîner des calcifications valvulaires (aortiques ou mitrale) ou myocardique. Plusieurs séries scandinaves ont mis en évidence une surmortalité essentiellement par cancer et maladies cardiovasculaires chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire. Cette surmortalité semble corrélée à la calcémie.

- Neuropsychiatriques

- Douleurs et faiblesse musculaires

La faiblesse musculaire est très fréquemment retrouvée. Elle prédomine au niveau des membres inférieurs. Pour certains auteurs, ces troubles s'associent à des anomalies électromyographiques mais elles sont retrouvées de manière inconstante. Ces symptômes sont plus volontiers retrouvés chez le sujet âgé et entraînent une altération de la qualité de vie. La chirurgie semble améliorer ces symptômes mais les résultats restent controversés.

- Atteinte physique et psychique

Elle est retrouvée chez près de 60% des patients. Elle est non spécifique.

- Troubles psychiatriques

Ces symptômes vont de modifications discrètes du comportement à de vrais tableaux psychiatriques (hallucinations, dépression, anxiété). On observe de manière plus fréquente chez le sujet âgé des troubles mnésiques, des troubles du sommeil (23), un syndrome confusionnel, un syndrome dépressif,

une dégradation du score SF36 de qualité de vie. Ces troubles semblent corrélés à la sévérité de l'hypercalcémie.

- Autres

L'association à une intolérance au glucose est décrite. On note également une hyperlipidémie plus fréquente.

Une kératopathie en bandelette peut être observée par dépôt de calcium au niveau de la cornée. Elle est non spécifique de l'hyperparathyroïdie.

#### h. Prise en charge thérapeutique

- Traitement médical

Le but du traitement médical est de diminuer le niveau de PTH et de la calcémie, afin d'améliorer les symptômes associés. Un traitement médical est envisageable en cas de refus de l'opération, d'échec de la chirurgie, de contre-indications à l'intervention chirurgicale ou éventuellement en préparation à cette chirurgie (par exemple lorsque la calcémie est trop élevée pour envisager une chirurgie en raison des risques péri-opératoires). Il comprend essentiellement des inhibiteurs de la résorption osseuse afin de protéger le squelette et/ou les calcimimétiques.

En 2010, Sankaran et al, observaient qu'après parathyroïdectomie pour pHPT « modérée » (définie par une calcémie <3mmol/L dans cette étude) la DMO augmentait en moyenne de +4% au tiers distal du radius, à +8% au rachis lombaire à 2 ans post-opératoire, alors que la perte osseuse annuelle en l'absence de traitement chirurgical est de +0,6 à +1,4% (26). Les biphosphonates diminuent le remodelage osseux, augmentent la DMO, et réduisent le risque fracturaire de patients ostéoporotiques (27). L'Alendronate exerce les mêmes effets en cas de pHPT, à l'exception de l'effet antifracturaire, qui n'a pas été démontré dans cette situation, en raison d'effets insuffisants dans les études cliniques (26). Dans une méta-analyse de 3 essais randomisés, l'augmentation de DMO au niveau du rachis lombaire ou du col du fémur sous Alendronate est de même ampleur qu'après parathyroïdectomie (26), sans que celle du radius moyen, un os à prédominance corticale, ne soit modifié. Le niveau de la calcémie n'a pas changé au cours des 2 ans de traitement (28).

Les calcimimétiques réduisent la synthèse et la sécrétion de la PTH en augmentant la sensibilité du récepteur du calcium à la concentration de calcium extracellulaire (24). Le Cinacalcet est un calcimimétique qui a été évalué chez des patients avec pHPT, dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé (25). Une diminution de la calcémie de plus grande amplitude que celle de la PTH suggère un effet du calcimimétique également sur le récepteur rénal du calcium, conduisant à une réduction de la réabsorption tubulaire du calcium.

- Traitement chirurgical

L'hyperparathyroïdie reste une pathologie dont le traitement est avant tout chirurgical et dont l'objectif est l'exérèse de la (les) glande(s) pathologique(s). Le traitement de la pHPT a connu un changement radical, au cours des 20 dernières années, grâce au développement de nouvelles techniques d'imagerie facilitant le repérage préopératoire des glandes anormales ainsi que la confirmation per-opératoire de l'exérèse complète du tissu parathyroïdien pathologique.

L'exploration cervicale bilatérale a représenté pendant des années le traitement chirurgical de référence pour la prise en charge de la pHPT. Aujourd'hui cette voie d'abord peut être remplacée, sous conditions, par des techniques chirurgicales mini-invasives localisées (voie élective, mini open, voie endoscopique).

Trois conditions ont facilité le développement de ces abordrs mini-invasifs :

- Une localisation claire en imagerie, avec idéalement une concordance entre les différentes techniques d'imagerie (morphologiques et fonctionnelles), tels que l'échographie, la scintigraphie MIBI, le scanner et plus récemment le TEP à la choline,
- Le dosage per-opératoire de parathormone,
- Un matériel chirurgical adapté à la pratique de ces techniques.

Le traitement chirurgical est recommandé pour tous les patients présentant des symptômes ou des complications, quelles qu'elles soient, de l'pHPT (6). En effet, de nombreuses études démontrent une amélioration rapide de la symptomatologie imputable à la pHPT après PTX (14,29). Dans ce travail, nous ne détaillerons que l'évolution post-opératoire à un an sur la DMO après prise en charge chirurgicale.

## 2. Métabolisme Phosphocalcique

Le calcium joue un rôle prépondérant dans de multiples processus physiologique tels que la conduction nerveuse, la régulation enzymatique, la contraction musculaire et la cascade de la coagulation. Afin d'assurer ces fonctions, l'homéostasie calcique est finement contrôlée par une série de mécanismes de régulation.

### a. Physiologie du calcium

Le calcium est réparti en trois compartiments principaux dans l'organisme : os, fluide intracellulaire et fluide extracellulaire. La grande majorité du calcium total de l'organisme est stockée dans l'os sous forme d'hydroxyapatite (98%). Les concentrations de calcium intracellulaire sont beaucoup plus basses que dans le liquide extra-cellulaire avec un rapport d'environ 100 000. Cependant, le calcium intracellulaire est capital pour de multiples fonctions cellulaires dont la plupart sont modulées par la calmoduline, une protéine de 148 acides aminés, utilisée par de nombreuses protéines intracellulaires incapable de se lier directement au calcium.

Le reste du calcium se situe dans le liquide extracellulaire (LEC), ou il existe sous trois formes : 50% sous formes ionisée ( $\text{Ca}^{2+}$ ), 40% fixés à l'albumine et 10% complexés avec des anions tels que le citrate ou le phosphate. Seul le calcium ionisé est métaboliquement actif. La concentration de calcium ionisé est contrôlée par deux hormones, la PTH et la 1,25, dihydroxycholecalciferol (DHCC), impliquées dans la régulation des échanges calciques dans l'intestin, l'os et le tubule rénal médié par le calcium-sensing-receptor (CaSR). La mesure du calcium sérique total reflète à la fois les composants liés et ionisés. L'estimation du calcium extracellulaire métaboliquement actif nécessite une correction de la proportion fixée aux protéines plasmatiques, ce qui en pratique correspond à une correction par rapport à l'albumine sérique.

### b. Régulation du calcium

Les concentrations de calcium sérique sont régulées par des interactions hormonales faisant intervenir glandes parathyroïdes, reins, peau, foie, os et tractus gastro-intestinal. Les hormones les plus importantes sont la PTH, la vitamine D et la calcitonine. Plus récemment, de nombreuses recherches se sont focalisées sur le rôle joué par le CaSR pour moduler la libération et les effets des hormones-clés impliquées dans l'homéostasie calcique.

#### ▪ Calcium-sensing receptor

Le CaSR est responsable de la détection des modifications du taux de calcium sérique. Son expression est maximale dans les parathyroïdes et les reins, mais il est retrouvé partout dans l'organisme (cellules C de la thyroïde, intestin, os, cerveau...) (30). La fixation extracellulaire de calcium au CaSR de la membrane des cellules principales parathyroïdiennes provoque un changement conformationnel qui résulte en une cascade de modifications de seconds messagers intra-cellulaires. Grace à ces seconds messagers, l'activation du CaSR inhibe à la fois la sécrétion de PTH et la multiplication des cellules parathyroïdiennes. Ainsi, le CaSR facilite une boucle de rétrocontrôle négative entre les taux de calcium sérique et la libération de PTH.

- Hormone parathyroïdienne

La PTH est un peptide de 84 AA synthétisé par les cellules principales des glandes parathyroïdes. Ces organes cibles principaux sont les reins et l'os, ainsi que le tractus gastro-intestinal par l'intermédiaire de la vitamine D.

Dans les reins, la PTH agit pour accroître la réabsorption calcique et l'excrétion phosphorée. Les reins filtrent de grandes quantités de calcium (environ 10g/j), dont la majorité (60-70%) est réabsorbée dans le tubule proximal et dans la branche ascendante épaisse médullaire de l'anse de Henle par absorption passive paracellulaire. La PTH stimule la réabsorption tubulaire active transcellulaire du calcium. Elle est particulièrement importante pour le réglage fin de l'absorption active dans le tube contourné distal.

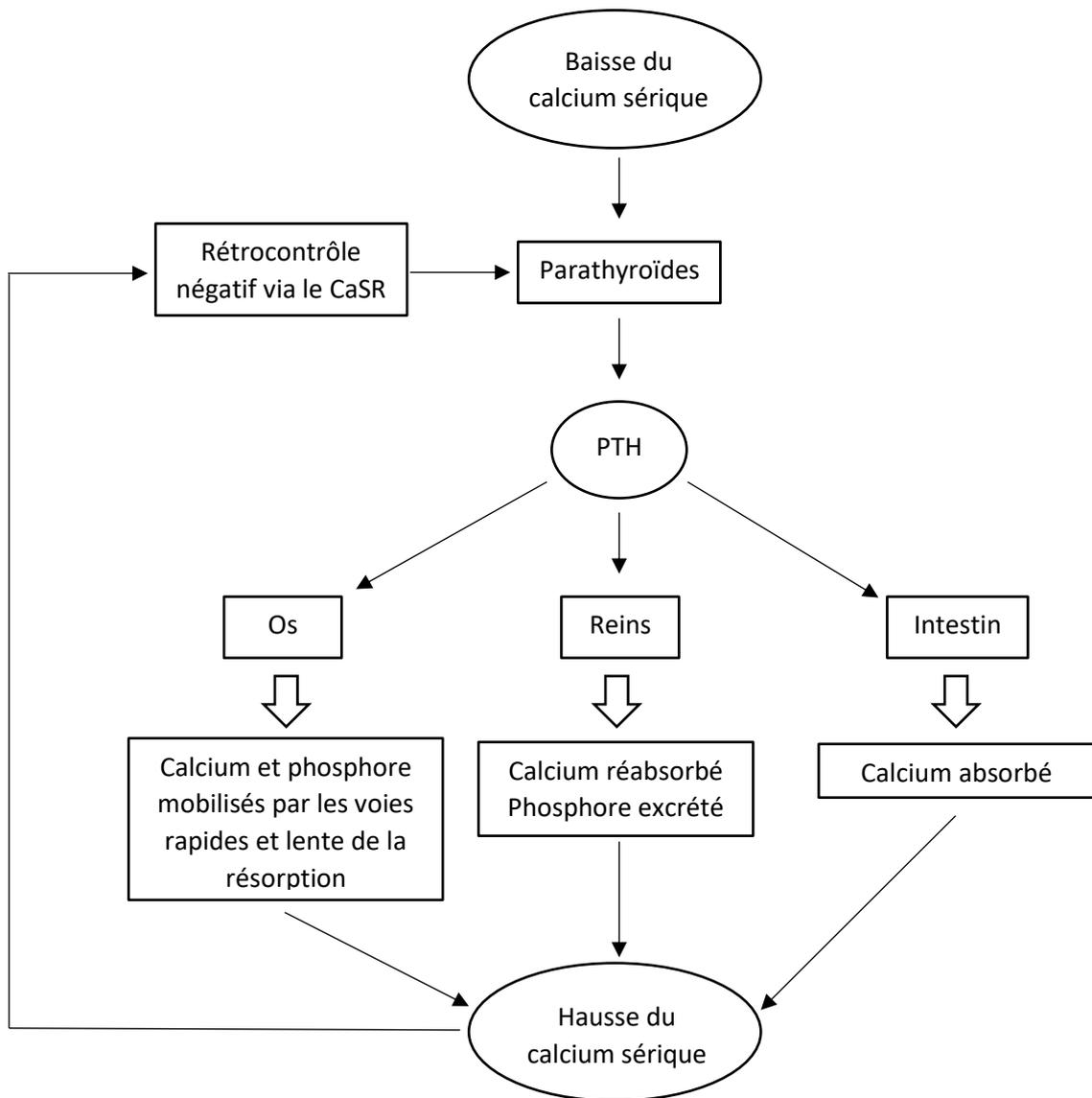


Figure 2 : Effet de la PTH sur l'homéostasie du calcium (Traité de chirurgie endocrinienne « Thyroïde, parathyroïde, néoplasies endocriniennes multiples », C. Trésallet, 2015, édition Douin)

Dans l'intestin, il y a deux voies d'absorption du calcium. L'une est l'absorption paracellulaire passive, d'importance primordiale, quand l'apport calcique alimentaire est élevé. La seconde voie sous contrôle de la vitamine D, est un transport actif du calcium par l'intermédiaire des canaux Transient Receptor Potential Vanilloïde (TRPV) qui fonctionnent lorsque l'apport alimentaire calcique est bas. L'action de la PTH sur l'intestin est de ce fait indirecte, en régulant l'absorption intestinale de calcium et en stimulant la production rénale de 1,25 di-hydroxyvitamine D active.

Dans l'os, la PTH a deux effets, un rapide et un lent, sur l'assimilation du calcium (31). L'effet rapide est modulé par les ostéoblastes et les ostéocytes. L'effet lent passe par la résorption osseuse dont les effets se déroulent sur des jours, voire des semaines.

Les différents mécanismes d'actions de la PTH sont résumés dans la figure 2.

- Vitamine D

La vitamine D3 (cholécalférol) est ingérée avec l'alimentation ou synthétisée à partir du précurseur 7-déhydrocholesterol (DHCC) lorsque l'épiderme de la peau bénéficie d'une exposition solaire adéquate. La production de 1,25-DHCC est stimulée par la PTH et l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF1). Elle est inhibée par des taux élevés de calcium, de phosphore et par le fibroblast growth factor-23 (FGF 23) (32).

Les cibles du 1,25-DHCC sont les mêmes que celles de la PTH, dont elle partage certaines actions en tandem. Le site principal d'action est l'intestin où il stimule la formation de la protéine transporteuse du calcium dans les cellules épithéliales intestinales. Dans le rein, il potentialise les effets de la PTH sur le néphron pour augmenter la réabsorption tubulaire du calcium. C'est également un puissant facteur de différenciation des précurseurs des ostéoclastes, accélérant leur maturation et augmentant la résorption osseuse. La vitamine D agit également sur la glande parathyroïde elle-même, où elle fonctionne comme un régulateur de la production de PTH. Dans la cellule parathyroïdienne, la vitamine D et la vitamine liée à son récepteur ont deux actions qui réduisent la production de PTH, tout d'abord en induisant une augmentation de la sensibilité des cellules parathyroïdienne au calcium mais aussi en inhibant la transcription du gène de la PTH. Ainsi, la vitamine D agit sur la PTH elle-même pour inhiber la production de PTH, complétant ainsi une boucle de rétrocontrôle négatif.

### 3. Ostéodensitométrie

#### a. La Densité minérale osseuse (DMO)

La DMO représente le poids en hydroxyapatite d'un os ou d'une zone déterminée d'une pièce osseuse rapportée à sa surface de projection ou densité surfacique. C'est une valeur physique qui a l'avantage de permettre de comparer entre eux des sujets morphologiquement différents. La DMO s'exprime en g/cm<sup>2</sup> avec trois chiffres après la virgule, ou bien en mg/cm<sup>2</sup> sans décimale.

La DMO est calculée par ostéodensitométrie ou absorptiomètre biphotonique à rayons X (DXA). Il s'agit de mesurer l'atténuation de deux faisceaux de rayon X d'énergie différente à travers les tissus (mous et durs : organes et os).

#### b. La notion de référence normale

Les résultats de DMO pour un patient donné ne sont interprétables en particulier qu'à condition de pouvoir les comparer à des valeurs « normales ».

Ceci nécessite de disposer d'une population de référence. Il faut tenir compte de nombreux éléments, en particulier :

- Site de mesures,
- Sexe,
- Âge (la DMO varie tout au long de la vie).
- Ethnie,
- Morphologie,
- Modèle d'appareil de densitométrie et constructeur, version logicielle

#### c. T-score

- Définition et modalités de calcul du T-score

Le T-score est par définition le nombre d'écarts-type par rapport à la moyenne de la DMO des adultes jeunes.

Pour calculer le T-score, il faut donc disposer de deux valeurs clefs concernant la DMO maximale atteinte au cours de la vie (*peak bone mass*), à l'âge de 25 à 35 ans d'une population de référence du même sexe, et de même origine ethnique. :

- La valeur moyenne de la DMO ( $m_{jref}$ ),
- L'écart-type de cette population de 25 – 35 ans ( $s_{ref}$ ),

$m_p$  étant la valeur de la DMO du patient, le T-score se calcule comme :

$$T - score = \frac{(m_p - m_{jref})}{S_{ref}}$$

Le T-score, différence entre la valeur du sujet et celle de la population de référence, exprimé en nombre d'écarts-type :

- s'exprime avec une décimale après la virgule,
- est indépendant de l'âge (Fig. 3),
- dépend de la population de référence,
- n'est utilisable que chez la femme ménopausée et l'homme de plus de 40 ans.

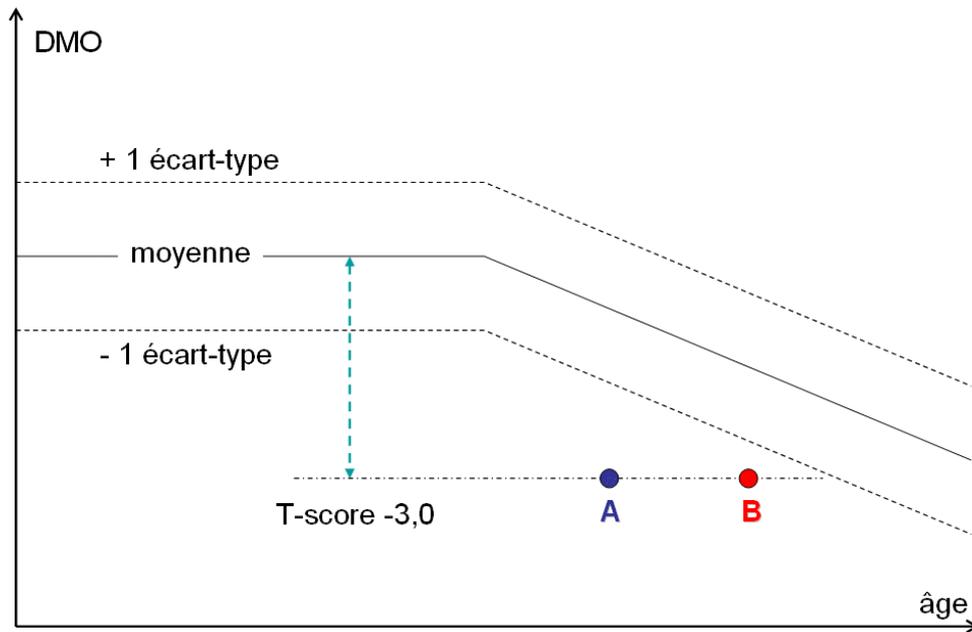


Figure 3 : Représentation graphique du T-score.  
Les sujets A et B ont le même score : le T-score est indépendant de l'âge.

- Précautions pratiques pour le calcul du T-score

Pour le rachis :

- on peut choisir L1 à L4 ou L2 à L4 (du fait de la difficulté de détermination de la ligne de base en L1 liée à la superposition de la 12ème côte),
- on ne peut tenir compte du T-score qu'à condition d'avoir au moins 2 vertèbres adjacentes analysables.

Pour le fémur :

- on choisit en général de faire une mesure de la hanche gauche (sauf si antécédents traumatiques, coxopathies, etc...). En fait, pour un centre donné, il faut choisir un côté, gauche ou droit. Ou bien comme ceci peut être réalisé automatiquement par certains appareils, mesurer les deux côtés, mais on ne peut pas faire la moyenne des DMO des deux hanches et encore moins des T-score. De plus faire deux mesures augmente la probabilité de trouver des valeurs basses,
- on ne prend en compte que les sites « col » et « fémur total »,
- ne pas tenir compte du triangle de Ward, ni du trochanter.

Les mesures à l'avant-bras sont à réserver à certaines situations particulières, par exemple arthroplasties de hanche, lombarthrose sévères, antécédents traumatiques et ce qui nous intéresse dans ce travail, l'hyperparathyroïdie primaire.

En cas de discordances entre les valeurs, on prend en compte la valeur la plus basse au profit du diagnostic de fragilité. Sous réserve de l'observance des contraintes techniques dont certaines ont été énumérées ci-dessus. Il faut souligner qu'un sujet donné et que des sujets peuvent être classés différemment suivant le site de mesure, la technique de mesure, le matériel utilisé et la population de référence choisie.

#### d. Ostéoporose

Chez les femmes ménopausées, le T-score évalue le risque absolu de fracture indépendamment de l'âge. L'OMS, Organisation Mondiale de la Santé a proposé une échelle de risque à quatre niveaux, extrapolant à l'individu des études prenant en compte le risque de fracture (33) :

- a. Normales : une valeur de DMO différant de moins d'un écart-type de la moyenne de référence de l'adulte jeune (T-score > -1)
- b. Masse osseuse faible (la notion d'ostéopénie est controversée) : une valeur de DMO différant de plus d'un écart-type de la moyenne de référence de l'adulte jeune mais de moins de 2,5 écarts-types de cette valeur (-2,5 < T-score ≤ -1)
- c. Ostéoporose : une valeur de DMO inférieure à -2,5 écarts-types par rapport à la moyenne de l'adulte jeune (T-score ≤ -2,5)
- d. Ostéoporose grave ou confirmée : une valeur de DMO inférieure à -2,5 écarts-types de la moyenne de l'adulte jeune et la présence d'une ou plusieurs fractures.

Cette classification :

- ne concerne que la femme ménopausée,
- ne concerne que les mesures réalisées sur le rachis lombaire (au moins deux vertèbres adjacentes) et le fémur proximal, uniquement sites « col » et « total »,
- n'est applicable que chez les femmes n'ayant pas suivi de traitement de l'ostéoporose.

#### e. Densité minérale osseuse dans la pHPT

Bien que l'os soit un site majeur dans les complications de la pHPT, des lésions osseuses manifestes n'y sont que rarement associées (<5% des cas). En revanche une déminéralisation osseuse diffuse peut être visible sur les radiographies et la mesure de la masse osseuse peut objectiver une diminution de la DMO. Les conséquences osseuses de l'hyperparathyroïdie concernent préférentiellement l'os cortical.

Le tableau densitométrique classiquement évocateur associe diminution de la DMO du tiers distal de l'avant-bras et DMO lombaire préservée. Au fémur, particulièrement au niveau du col, les résultats sont intermédiaires (ce site étant composé d'un mélange d'os trabéculaire et d'os cortical). Le site de référence pour l'pHPT est le tiers distal du radius (un site composé à plus de 95% d'os cortical) (Figure 4).

En effet, la plupart des études ont fait état d'une diminution de la DMO dans la pHPT. Cette diminution de la DMO et sa préservation au niveau du rachis lombaire chez les patients pHPT est connue depuis de nombreuses années.

Dès le début des années 90, une équipe américaine montrait chez 97 patients avec une pHPT, une réduction supérieure à 80 % des valeurs de contrôle par âge et par sexe au tiers inférieur du radius, au niveau du rachis lombaire cette réduction n'était que de 13% (34). Rapidement, il a été mis en évidence que l'ensemble des sites osseux n'était pas affecté de la même manière par la pHPT. Une autre étude américaine du milieu des années 90 montrait, chez 66 patients, une atteinte osseuse au diagnostic, avec un Z-score (équivalent du T-score mais sur une population du même âge) qui était plus élevé au site contenant le plus d'os trabéculaires (le rachis lombaire) qu'au site comprenant une majorité d'os corticale (le tiers inférieur du radius) (35). Cette étude, qui observait les effets à long terme de la pHPT sans prise en charge chirurgicale, ne retrouvait pas de modifications de la DMO (par rapport au diagnostic) après 8 ans de suivi. Une étude Danoise plus récente, comportant 246 patients adultes, confirmait ces données, avec des DMO réduite au niveau du col fémoral et de

l'avant-bras mais pas au niveau du rachis lombaire (36).

Cette diminution de la DMO au site riche en os trabéculaire semble être relativement modeste, certaines études ont même observé une DMO normale, voire une légère augmentation à ces sites (36,37). Cependant, une étude récente utilisant l'analyse volumétrique de la DMO a suggéré que la masse osseuse, à la fois corticale et trabéculaire, est réduite chez les femmes souffrant de pHPT (38).

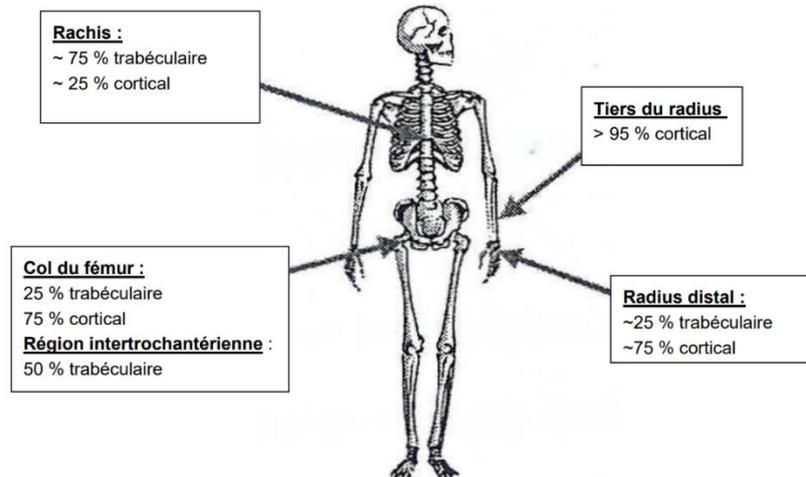


Figure 4 : Répartition os cortical/ os trabéculaire du squelette  
(adapté de Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice. 3rd  
edition. Humana Press. p40)

On pense généralement que la DMO reflète la densité osseuse. Cependant, les mesures sont bidimensionnelles et dépendent donc également des changements dans la troisième dimension, c'est-à-dire la taille de l'os. En outre, une altération du renouvellement osseux ou une minéralisation perturbée peut entraîner une divergence entre la DMO et la densité du tissu osseux. Une augmentation du renouvellement osseux, comme dans le cas de la pHPT, diminuera l'âge moyen du squelette et réduira la densité absolue du tissu minéralisé, car l'os nouvellement formé est moins minéralisé que l'os ancien (13).

Une diminution de la DMO et une augmentation du renouvellement des os sont associées à un risque plus important de fractures chez les individus normaux. De nombreuses études ont fait état d'un risque accru de fractures chez les patients atteints de pHPT (39,40). Cependant, certaines études ont suggéré que la structure osseuse tridimensionnelle pourrait en fait être améliorée chez les patients atteints de pHPT, bien que les effets de la pHPT sur la structure osseuse semblent changer de manière dépendante de la gravité de la maladie, du profil biochimique ou du type d'os (41–43).

#### f. Effet du traitement chirurgical sur la pHPT

Après un traitement chirurgical réussi de la pHPT, c'est-à-dire une guérison biochimique à 6 mois, le renouvellement osseux diminue. Cela a été mis en évidence grâce au dosage sanguin des marqueurs d'activité osseuse (de résorption et de formation), ces marqueurs sont finalement normaux dans les 6 mois. Les marqueurs de résorption diminuent avant les marqueurs de formation (44). Le renouvellement de l'os cortical diminue avec une réduction de la porosité (45). Dans l'os trabéculaire, le taux de renouvellement passe d'un état de renouvellement élevé à un état de renouvellement faible, suivi d'une augmentation du volume de l'os trabéculaire (46). La réduction du turnover entraîne une

augmentation de la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche, de l'avant-bras et de l'ensemble du corps au cours des 3 années suivantes (47).

Deux études mettaient en évidence cette augmentation du renouvellement osseux par le biais des marqueurs osseux biochimiques chez les patients pHPT après parathyroïdectomie comparé à des témoins identiques (44,47). De plus, Christiansen et al ont constaté une diminution de l'activité de remodelage chez ces patients dans les 6 premiers mois après une parathyroïdectomie (PTX) réussie. La seconde étude corroborait et étendait ces résultats et révélait que la diminution de l'activité de remodelage ne se poursuivait pas au-delà des six premiers mois. Cependant, leurs données montraient également que l'augmentation de la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche et de l'avant-bras après une chirurgie de la parathyroïde se poursuivait au-delà des six premiers mois, et jusqu'à trois ans dans la plupart des sites. L'augmentation était plus faible dans l'avant-bras proximal, dominé par l'os cortical, que dans les sites riches en os spongieux comme la colonne vertébrale, la région trochantérienne de la hanche et l'avant-bras distal.

Les changements absolus de la DMO après la chirurgie sont faibles, en particulier dans l'avant-bras proximal et la hanche où l'os cortical prédomine par rapport aux zones riches en os trabéculaire. Trois études randomisées ont évalué l'effet de la chirurgie sur la DMO chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie modérée asymptomatique. La première, une petite étude (n = 53) avec un suivi d'au moins 24 mois a rapporté qu'après une PTX, la DMO augmentait dans la colonne vertébrale (+1.2% par an, P < 0.001), la hanche totale (+0.3% par an, P = 0.07), le col du fémur (+0.4% par an, P = 0.031) et l'avant-bras (+0.4% par an, P < 0.001) (48). En revanche, les patients suivis sans chirurgie ont perdu en densité osseuse au niveau de la hanche totale (-0.6% par an, P = 0.007) et du col du fémur (-0.4% par an, P = 0.117), mais ont gagné au niveau de la colonne vertébrale (+0.5% par an, NS) et de l'avant-bras (+0.2% par an, P = 0.047). Un effet significatif de la PTX était évident au niveau du col fémoral (P < 0.01) et de la hanche totale (P < 0.01), mais pas dans les autres régions. Dans un autre essai contrôlé randomisé sur des patients asymptomatiques atteints de pHPT suivis pendant un (N = 119) ou deux (N = 99) ans (49), la DMO a augmenté dans le groupe randomisé pour l'opération, mais est restée stable dans le groupe d'observation médicale. Dans la troisième étude, 50 patients ont été randomisés pour la chirurgie ou l'observation et suivis pendant un an (50). Le changement de la DMO de la colonne lombaire était plus important après la chirurgie (+4.16 ± 1.13%) qu'après l'observation (-1.12 ± 0.71%, P=0.0002). L'évolution de la DMO de la hanche était également plus importante après l'opération qu'après l'observation (+2.61 ± 0.71% contre -1.88 ± 0.60%, P=0.0001). Aucune différence de DMO de l'avant-bras n'a été constatée après un an entre les groupes.

Malgré un grand nombre d'études sur l'évolution ostéodensitométrique post-parathyroïdectomie, les données restent malgré tout assez hétérogènes dans la littérature. En effet, les effectifs sont souvent de petites tailles et les définitions de chaque profil biochimique souvent peu claires. De ce fait, peu d'études comparent directement l'évolution ostéodensitométrique entre ces différents profils biochimiques. De récentes études ont commencé à comparer les suivis ostéodensitométriques en fonction des profils classique, normo-hormonal ou normocalcémique (53,54). Mais les effectifs sont généralement assez réduits et finalement peu significatifs.

## II. Objectif de l'étude

Les modifications de la DMO après PTX ont été assez largement étudiées dans la littérature. Malgré une littérature pléthorique sur le sujet, les résultats sont souvent assez hétérogènes et les séries limitées par de faibles effectifs. Une des principales difficultés est de bien différencier les profils biochimiques qui ont récemment émergés. En effet, leurs définitions sont souvent peu claires et non consensuelles.

De ce fait, peu d'études comparent l'évolution ostéodensitométriques post-PTX entre ces différents profils biochimiques. Une étude récente rétrospective sur une centaine de patients, publié en 2019, montrait une amélioration plus atténuée de la DMO chez ces patients avec un profil biologique « atypique » (normo-hormonale et normocalcémique). Ces profils biochimiques atypiques sont régulièrement regroupés dans une définition plus large, définissant l'hyperparathyroïdie modérée ou « mild » pHPT. Finalement de nombreuses études évaluent l'évolution ostéodensitométrique des formes classiques et modérées d'hyperparathyroïdie mais peu comparent leurs évolutions entre elles.

L'objectif de cette étude est d'étudier la réponse ostéodensitométrie à 1 an post-opératoire dans une population de patients présentant une hyperparathyroïdie primaire. Cette réponse sera étudiée en fonction des différents profils biochimiques de la maladie. Nous émettons l'hypothèse que les patients présentant un profil biochimique modéré de pHPT (« mild-pHPT») ne bénéficieront pas du même degré de bénéfice en termes de DMO après parathyroïdectomie que les patients présentant un profil biochimique classique.

Pour cela nous avons utilisé les données de CoHPT, une cohorte prospective observationnelle nantaise monocentrique d'hyperparathyroïdie. Le critère de jugement principal était la variation entre les valeurs d'ostéodensitométries entre M0 et M12 au niveau du rachis lombaire (L1-L4), du col fémoral gauche, de la hanche gauche et au tiers inférieur du radius.

### III. Article principal : Evolution ostéodensitométrique à 1 an post-opératoire après parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primaire : Résultats de la cohorte prospective nantaise CoHPT.

#### Introduction

L'hyperparathyroïdie primaire (pHPT) est définie par une hypercalcémie (Ca >2,6 mmol/L) associée à un taux inapproprié d'hormones parathyroïdiennes (PTH) secrétées par une ou plusieurs glandes parathyroïdes anormales (7). C'est un problème de santé publique croissant dans une population vieillissante dont le traitement définitif est chirurgical et repose sur l'exérèse chirurgicale de la ou les glandes pathologiques. Autrefois diagnostiquée sur des manifestations cliniques sévères osseuses, rénales, gastro-intestinales ou neurologiques, la pHPT est devenu dans les pays industrialisés une maladie de découverte fortuite sur des bilans biologiques de routine. L'atteinte osseuse typique, l'osteitis fibrosa cystica, est actuellement rare (5%) et inexistante dans la pHPT « modérée ». De nos jours l'atteinte osseuse de la pHPT se traduit par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) par augmentation du remodelage osseux se traduisant cliniquement par une ostéoporose et une augmentation du risque fracturaire. Ces lésions osseuses sont prédominantes aux sites corticaux (1/3 distal du radius et col fémoral) plutôt qu'aux sites trabéculaires (rachis) (36).

Grâce au dépistage systématique du calcium, la pHPT a évolué d'une maladie rare et symptomatique à une maladie qui, aujourd'hui, est courante et se présente le plus souvent de manière asymptomatique ou peu symptomatique lorsque l'hypercalcémie est identifiée dans les laboratoires de routine. Suite à ces dépistages systématiques, de nouvelles formes cliniques de pHPT ont émergés et sont dorénavant reconnus comme des formes « atypique » d'hyperparathyroïdie primaire. Certains auteurs ont soulevé la possibilité que la pHPT « modérée » puisse représenter une variante de la forme la plus courante de la maladie, caractérisée par une stabilité du calcium sérique et une possible atteinte osseuse, tandis que d'autres considèrent qu'il peut s'agir d'une forme précoce de maladie asymptomatique avec une augmentation progressive du calcium sérique au fil du temps .

Depuis quelques années, le concept d'hyperparathyroïdie « modérée » ou « mild » pHPT a émergé dans la littérature. Cette entité est souvent mal définie et regroupe régulièrement à la fois les profils normocalcémique et normo-hormonal. Une définition simple a finalement été donnée à cette forme modérée, elle se distingue de la forme classique par une calcémie au diagnostic  $\leq 2.85$  mmol/L. Les recommandations concernant la PTX pour la forme normo hormonale de la pHPT suivent celles du profil biochimique classique. Dans la pHPT normocalcémique, la PTX est suggérée si les patients développent une hypercalcémie et ont d'autres indications pour la PTX ou ont une aggravation de la DMO, une fracture ou des calculs rénaux indépendamment de l'apparition d'une hypercalcémie. Il n'y a pas de recommandations claires pour la prise en charge de l'hyperparathyroïdie modérée.

Les modifications de la DMO après PTX ont été très largement étudiées dans la littérature. Mais finalement, de faibles effectifs et une définition souvent peu claire des profils biochimiques font retrouver des résultats assez hétérogènes. De plus, l'évolution ostéodensitométriques est plutôt bien connue mais les différences d'évolution ostéodensitométrique en fonction du profil biochimique le sont moins. En effet peu d'études comparent cette évolution ostéodensitométrique en fonction du profil biochimique. Une récente étude rétrospective sur une centaine de patients, publiée en 2019,

montrait une évolution plus atténuée de la DMO chez des patients avec un profil normo hormonal ou normocalcémique (53) par rapport à une hyperparathyroïdie dite classique, à une durée moyenne de 23 mois.

Concernant notre étude, nous avons étudié de manière prospective les changements de la DMO, à 1 an post-opératoire, après PTX chez les patients atteints de pHPT, en fonction de leur profil biochimique. Nous émettons l'hypothèse que les patients présentant des formes modérées d'hyperparathyroïdie primaire ne bénéficieront pas du même degré de bénéfice en termes de densité osseuse après parathyroïdectomie que les patients présentant des profils biochimiques typiques.

## Matériels et méthodes

### **Critères d'éligibilité**

CoHPT (Cohorte d'Hyperparathyroïdie primaire) est une cohorte prospective, non randomisée, mono centrique, descriptive évaluant des symptômes généraux (cardio-vasculaire, rénaux, ...), la densité minérale osseuse et la qualité de vie avant et après la chirurgie de l'hyperparathyroïdie. Les inclusions ont débuté depuis avril 2016, au CHU de Nantes. La cohorte est toujours en cours.

Les critères d'inclusion étaient : les patient(e)s âgé(e)s de plus de 18 ans, atteint d'hyperparathyroïdie primaire (définie par une PTH inappropriée (>15 pg/L) ou augmentée (>65 pg/L), une calcémie normale ou augmentée (>2,60 mmol/L), dont le suivi était réalisé au CHU de Nantes, avec un suivi prévisionnel de 5 ans.

Les critères de non-inclusion étaient les patient(e)s mineurs et majeurs sous tutelle/curatelle/sauvegarde de justice, les femmes enceintes ou allaitantes, les hyperparathyroïdies secondaires et tertiaires, les Néoplasies Endocriniennes multiples (NEM) de type 1 et 2a et le refus de participer à la cohorte.

Enfin, tous les patients ne présentant pas des données complètes en termes d'âge, de sexe, d'IMC, de glycémie à jeun, de bilan phospho-calcique et de bio-collections à M0 et M12 ont finalement été exclus de notre base.

### **Diagnostic de l'pHPT et du profil biochimique**

Les patients étaient diagnostiqués de leurs hyperparathyroïdies sur les biochimies réalisées dans différents laboratoires cliniques. Une hypercalcémie était diagnostiquée sur un calcium sanguin généralement > 2,6 mmol/L. Les valeurs de PTH dépendaient des normes des laboratoires.

Différents profils ont été établis et ont permis la création de deux sous population d'étude :

- Classique pHPT ayant pour caractéristique en pré-opératoire une hypercalcémie (Ca corrigée >2.85 mmol/L) et une hyperparathyroïdie ;
- « Mild pHPT » ou « hyperparathyroïdie primaire modérée » ayant pour caractéristiques en pré-opératoire : une hypercalcémie avec un calcium corrigée < 2.85 mmol/L et une hyperparathyroïdie.

### **Recueil des données biologiques.**

Lors de la consultation pré-opératoire, il était réalisé un examen clinique complet avec mesure d'impédancemétrie. Un bilan biologique complet comprenant la mesure de la calcémie (valeurs normales 2,2-2,6 mmol/L), la PTH (valeurs normales 15-65 pg/L), la phosphorémie (valeurs normales 0,85-1,45 mmol/L), la 25-OH vitamine D, l'albumine, la créatinine, la calciurie (sur échantillon) un bilan lipidique complet et une glycémie à jeun couplée à une hémoglobine glyquée était réalisé en pré-opératoire chez tous les patients.

A 6 mois, était réalisées, pour attester de la guérison ou non, une calcémie corrigée avec l'albumine, une mesure de la PTH et une phosphorémie.

L'ensemble du bilan biologique à jeun effectué en pré-opératoire était également réalisé lors de la consultation de contrôle à 1 an.

### **Score d'activité physique de Ricci et Gagnon**

En pré opératoire et à un an post-opératoire, un questionnaire d'auto-évaluation de l'activité physique était remis aux patients. Cet auto-questionnaire évaluait les comportements sédentaires, les activités physiques de loisirs (dont le sport) et les activités physiques quotidienne. Plusieurs questions étaient

posées par catégories, avec pour chacune d'entre elles plusieurs réponses associées à un nombre de points, entre 1 et 5. Au final, un score sur 40 points était obtenu, permettant une interprétation en «peu actif» (inférieur à 18 points), «assez actif» (de 18 à 35 points), «très actif» (plus de 35 points).

### **Mesure de la densité minérale osseuse**

Tous les patients ont bénéficié d'une ostéodensitométrie pré et post-opératoire. Celle-ci était réalisée, dans la mesure du possible, au CHU de Nantes en pré-opératoire mais certaines ont pu être effectuées dans d'autres centres d'ostéodensitométrie. En post-opératoire, la majorité des ostéodensitométries a été réalisée au CHU de Nantes.

La densité minérale osseuse était mesurée au niveau du rachis lombaire (L1-L4), du col fémoral gauche, de la hanche gauche et de l'avant-bras non dominant. Elle était effectuée à l'aide d'absorptiométrie à rayons X en double énergie.

Les T-scores ont été obtenus en utilisant les normes de référence du fabricant.

### **Intervention chirurgicale**

L'intervention se déroulait au CHU de Nantes. Le type d'anesthésie était précisé : anesthésie générale, locale (avec ou sans hypnose) ou loco régionale. La voie d'abord était soit unilatérale, soit bilatérale.

La technique chirurgicale était celle habituellement utilisée par chaque chirurgien. Après incision de Kocher, les muscles infra-hyoïdien étaient ouverts, et séparés si nécessaire. La libération du pôle supérieur ainsi que l'hémostase des branches supérieures de l'artère thyroïdienne pouvaient être réalisées si une exploration bilatérale était faite. Les glandes parathyroïdes étaient alors identifiées et celle(s) pathologique(s) réséquée(s). Tous les chirurgiens avaient une expérience de la chirurgie endocrinienne cervicale (> 30 thyroïdectomies et >20 parathyroïdectomies par an).

La morbidité chirurgicale était recherchée, notamment la présence d'hématome, d'une lésion récurrentielle uni ou bilatérale, définitive ou transitoire, ou d'une hypoparathyroïdie et de son éventuel traitement. La lésion récurrentielle, tout comme l'hypoparathyroïdie, était considérée comme transitoire lorsque celle-ci récupérait avant 6 mois post-opératoire. Au-delà, elle était considérée comme définitive.

### **Critère de guérison biologique**

La guérison du patient était évaluée biologiquement au 6<sup>e</sup> mois (dosage de la calcémie). Pour les patients normocalcémiques en préopératoire, on surveillait la décroissance de la PTH en postopératoire. Le suivi aux 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois étaient faits en présentiel. La guérison biologique était définie, de manière arbitraire, par une calcémie corrigée < à 2.60 mmol/L et une PTH < à 65 pg/ml.

### **Déclaration d'éthique**

L'étude a été conçue conformément à la déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé. Le protocole a été approuvé par le GNEDS [groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé]. Celui-ci a été enregistré par le Correspondant Informatique et Libertés de l'hôpital de Nantes sous le numéro 2015-031. La biocollection a été déclarée au ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (n° DC-2011-1399).

### **Analyse statistique**

Toutes les variables de l'étude ont été analysées. Le degré de significativité retenu dans cette étude est celui standard de  $p < 0,05$ . Les patients de la cohorte ont été décrits selon les principales variables sociodémographiques et cliniques. Les variables continues ont été décrites sous forme de moyenne ( $\pm$  écart-type) ou de médiane [premier et troisième quartiles] en fonction de la dispersion, et les variables catégorielles ont été décrites sous forme de nombre et de pourcentage.

Les données ont été comparées avant et 12 mois après la chirurgie à l'aide du test t de Student ou du test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables continues et du test du chi carré ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les corrélations entre les variables (valeur au départ ou variation entre le départ et 12 mois) ont été effectuées à l'aide du test de Spearman.

Pour répondre aux objectifs de l'étude des modèles bivariés et multivariés de type linéaire, logistique ou de survie (modèle de Cox) ont été utilisés. Des sous-analyses ont été effectuées. Pour étudier les facteurs influençant l'évolution temporelle de différentes variables d'intérêts, des modèles à effets mixtes ont aussi été utilisés pour prendre en compte la dépendance des données.

Toutes les données étaient analysées à la clinique des données au CHU de Nantes par M. Raphael Bourgade et le Dr Matthieu Wargny.

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R.

## Résultats

### **Caractéristiques démographiques et opératoires de la population générale**

Au total, 232 patients ont été inclus entre avril 2016 et février 2019. Sur l'ensemble de ces patients, 154 avaient des données pré et post-opératoires complètes pour l'analyse à un an. Parmi ces 154 patients, 20 (13%) présentaient un profil biochimique classique alors que 133 (87%) présentaient un profil dit « modérée » (Flow chart, figure 5).

Dans notre population générale l'âge moyen était de  $63.5 \pm 13.2$  ans. Cent vingt-sept (soit 82.5%) de nos patients étaient des femmes. Parmi ces femmes, 103 (81.1%) étaient ménopausées lors de l'inclusion. Cent cinquante et un (98%) patient de notre étude étaient d'origine caucasienne, deux d'origines africaines (1.3%) et 1 (0.7%) d'origine latino-américaine. L'IMC moyen était de  $26.5 \pm 5.3$  Kg/m<sup>2</sup>. Seulement 8 (5.2%) de nos patients avaient une consommation tabagique supérieure à 20 PA et 4 (2.6%) une consommation d'alcool excessive. Neuf patients (5.8%) avaient bénéficié d'un traitement par corticoïde à l'inclusion. 57 (38.3%) patients avaient un antécédent de fractures, quel que soit le type de fracture. Parmi ces patients 10 (6.7%) avaient un antécédent de fracture vertébrale, 2 (1.3%) avaient un antécédent de fracture du col du fémur, 21 (14.1%) avaient un antécédent de fracture de l'extrémité distale de l'avant-bras et 49 (32.9%) avaient un antécédent d'une autre fracture.

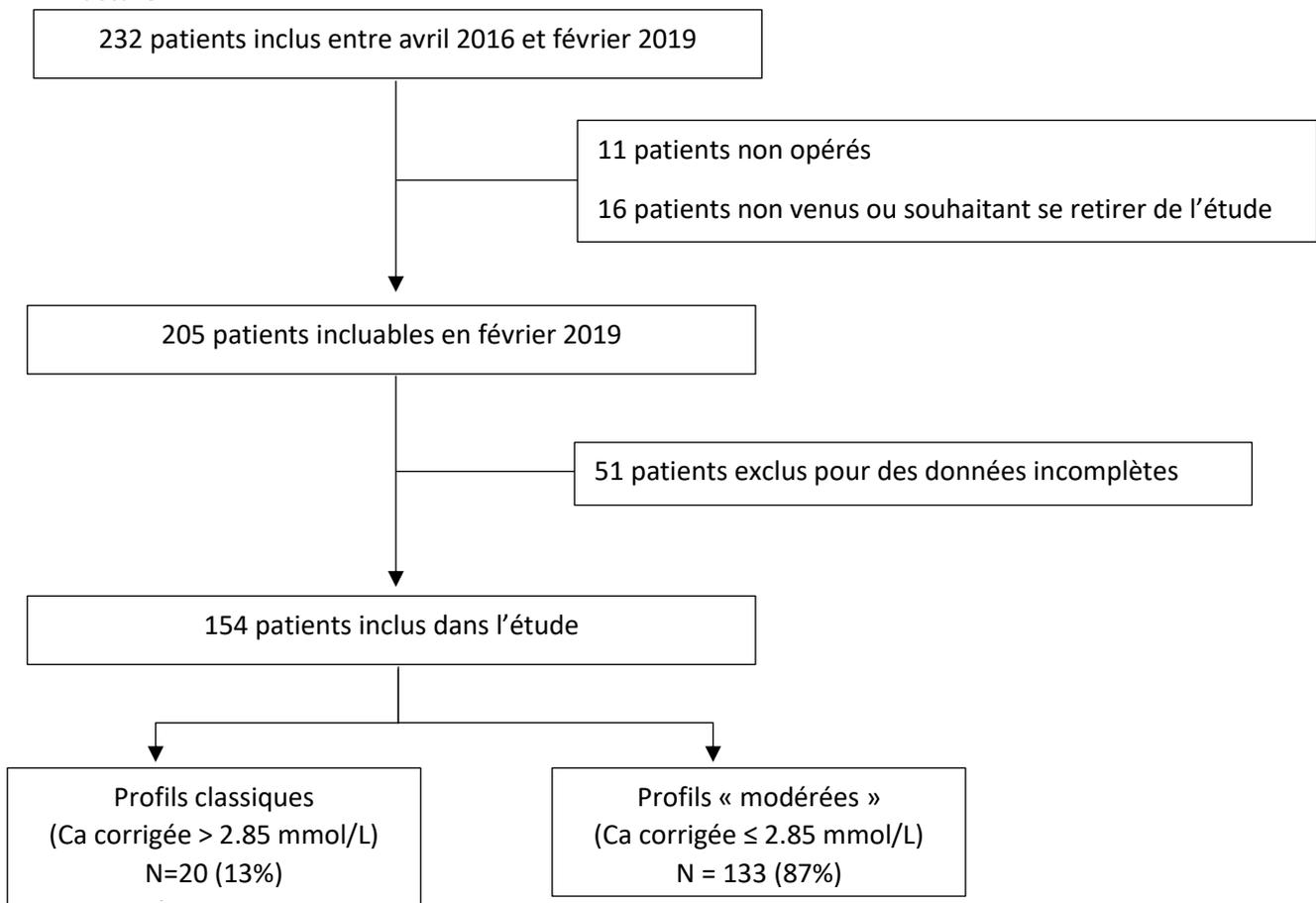


Figure 5 : Flow chart de l'étude

### **Prise en charge chirurgicale**

Dans la population générale, la chirurgie a consisté en une exploration bilatérale des parathyroïdes pour 91 patients (61.1%). En moyenne,  $1.1 \pm 0.4$  nodules ont été réséqués. La durée d'hospitalisation moyenne a été de  $0.62 \pm 0.78$  jours. Trois patients seulement ont présentés des complications (une intubation difficile, une paralysie récurrentielle et une reprise pour stabilité des PTH per opératoire). Cent-un (70.1%) patients de notre étude étaient guéris à 6 mois.

Les données démographiques et chirurgicales de la population générale sont résumées dans le tableau 1.

<b>Variable</b>	<b>Population générale (n = 154)</b>
Femmes (%)	127 (82.5%)
Age (ans)	$63.5 \pm 13.2$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$26.5 \pm 5.3$
Tabagisme > 20 PA	8 (5.2%)
Consommation d'alcool excessive	4 (2.6%)
Ménopause	103 (81.1%)
Score de Ricci et Gagnon	
<i>Peu actif</i>	$2.7 \pm 1.4$
<i>Actif</i>	$14.1 \pm 3.1$
<i>Très actif</i>	$8.3 \pm 2.9$
Traitement par corticoïdes à M <sub>0</sub>	9 (5.8%)
ATCD de fracture (toutes)	57 (38.3%)
ATCD de fracture vertébrale	10 (6.7%)
ATCD de fracture du col fémoral	2(1.3%)
ATCD de fracture de l'extrémité inférieure du radius	21 (14.1%)
ATCD de fracture autre	49 (32.9%)
Guérison à 6 mois	101 (70.1%)
<b>Chirurgie</b>	
Abord bilatéral	91 (61.1%)
Nombre de nodules réséqués	$1.1 \pm 0.4$
Durée d'hospitalisation (jours)	$0.62 \pm 0.78$
Complication chirurgicale	3 (2%)

NB : PA = paquets-années; ATCD = Antécédents

Tableau 1 : Données démographiques et opératoires de la population générale

### **Caractéristiques biochimiques de la population générale.**

En pré-opératoire, la calcémie corrigée (avec l'albumine) moyenne était de  $2.68 \pm 0.21$  mmol/L, la PTH moyenne de  $113.5 \pm 85.4$  pg/ml. La phosphorémie à l'inclusion était de  $0.78 \pm 0.15$  mmol/L. Toujours à l'inclusion, l'albuminémie était de  $43.2 \pm 2.9$  g/L, la vitamine D de  $25.1 \pm 10$  ng/ml, la créatininémie de  $72.6 \pm 23.1$  µmol/L et la calciurie  $4.8 \pm 2.37$  µmol/L.

A un an post-opératoire, la calcémie et la PTH étaient significativement plus basse qu'en pré-opératoire (respectivement  $p < 0.001$  et  $p < 0.001$ ) alors que la phosphorémie et la concentration de vitamine D étaient plus élevées qu'en pré-opératoire (respectivement  $p < 0.001$  et  $p < 0.001$ ).

L'ensemble des données biochimiques pré et post-opératoire sont résumés dans le tableau 2.

Population générale (n = 154)	Pré-opératoire (M0)	Post-opératoire (M12)	p-value	Données manquantes
Calcémie corrigée (mmol/L)	2.68 ± 0.21	2.37 ± 0.14	< 0.001	1
PTH (pg/mL)	113.5 ± 85.4	49.97 ± 21.3	< 0.001	2
Phosphorémie (mmol/L)	0.78 ± 0.15	0.97 ± 0.17	< 0.001	2
Albuminémie (mmol/L)	43.2 ± 2.9	42.4 ± 3.1	< 0.001	1
Vitamine D (ng/mL)	25.1 ± 10	30.1 ± 9.2	< 0.001	8
Créatininémie (μmol/L)	72.6 ± 23.1	71.3 ± 18.5	0.24	8
Calciurie (μmol/L)	4.8 ± 2.79	2.37 ± 1.62	< 0.001	14

Tableau 2 : Caractéristiques biochimiques pré et post-opératoire de la population générale

#### **Caractéristiques démographique et opératoire des groupe pHPT classique et pHPT « modérée ».**

Vingt (13%) patients de notre population présentaient les caractéristiques biochimiques de pHPT classique alors que 133 (87%) patients présentaient les caractéristiques biochimiques d'une forme modérée d'hyperparathyroïdie primaire (pHPT "modérée").

Dans le groupe pHPT classique, 13 patients (65%) étaient des femmes ; dans le groupe pHPT "modérée", 113 (85%) patients étaient des femmes ( $p=0.004$ ). Parmi ces femmes, 6 (46.2%) étaient ménopausées à l'inclusion dans le groupe pHPT classique, 96 (85%) l'étaient dans le groupe pHPT "modérée" ( $p=0.002$ ). L'âge moyen du groupe pHPT classique était de  $60.3 \pm 14.7$  ans, il était de  $63.9 \pm 13.0$  ans pour le groupe pHPT "modérée" ( $p=0.31$ ). Trois (15%) patients dans le groupe pHPT classique et 5 (3.8%) patients dans le groupe pHPT "modérée" avaient un traitement par corticoïde à l'inclusion ( $p=0.05$ ).

A l'inclusion, 7 (38.9%) patients dans le groupe pHPT classique et 50 (38.5%) avaient un antécédent fracturaire ( $p=0.97$ ).

Les données démographiques et relatives aux fractures, concernant les groupes pHPT classique et pHPT "modérée", sont résumées dans le tableau 3.

Variable	pHPT classique (n = 20)	pHPT "modérée" (n = 133)	p-value	Données disponibles
Femmes (%)	13 (65%)	113 (85%)	<b>0.04</b>	154
Age (an)	60.3 ± 14.7	63.9 ± 13.0	0.31	154
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 4.1	26.4 ± 5.3	0.65	154
Tabagisme > 20 PA	1 (5%)	7 (5.3%)	0.96	154
Consommation excessive d'alcool	1 (5%)	3 (2.3%)	0.49	153
Ménopause	6 (46.2%)	96 (85%)	<b>0.002</b>	127
Score de Ricci et Gagnon				
<i>Peu actif</i>	2.5 ± 1.3	2.7 ± 1.4	0.58	149
<i>Actif</i>	13 ± 3.2	14.3 ± 3.1	0.29	91
<i>Très actif</i>	8.6 ± 2.9	8.3 ± 2.9	0.70	147
Traitement par corticoïdes à M <sub>0</sub>	3 (15%)	5 (3.8%)	<b>0.05</b>	154
ATCD de fracture (Toute)	7 (38.9%)	50 (38.5%)	0.97	149
ATCD de fracture vertébrale	2 (11.1%)	8 (6.2%)	0.44	149
ATCD de fracture du col fémoral	0 (0%)	2 (1.5%)	0.99	149
ATCD de fracture du tiers inférieur du radius	2 (11.1%)	19 (14.6%)	0.69	149
ATCD de fracture autre	5 (27.8%)	44 (33.8%)	0.61	149
Guérison à 6 mois	12 (66.7%)	88 (70.4%)	0.75	144

NB : PA = paquets-années ; ATCD = antécédents

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des groupes pHPT classique et pHPT "modérée"

### **Caractéristiques biochimiques pré et post-opératoire des groupes pHPT classique et pHPT "modérée".**

En pré-opératoire, la calcémie corrigée (avec l'albumine) moyenne était de  $3.05 \pm 0.24$  mmol/L dans le groupe pHPT classique et de  $2.62 \pm 0.13$  mmol/L dans le groupe pHPT "modérée" ( $p < 0,001$ ), la PTH moyenne était de  $204 \pm 153$  pg/ml dans le groupe pHPT classique et de  $100 \pm 61$  pg/mL dans le groupe pHPT "modérée" ( $p = 0.0072$ ). La phosphorémie à l'inclusion était de  $0.63 \pm 0.2$  mmol/L dans le groupe pHPT classique et de  $0.8 \pm 0.13$  dans le groupe pHPT "modérée" ( $p = 0,0016$ ), toujours à l'inclusion, la vitamine D était de  $22 \pm 8.6$  ng/ml dans le groupe pHPT classique et de  $25.5 \pm 10.2$  dans le groupe pHPT "modérée" ( $p = 0.11$ ).

En post-opératoire, à M12, la calcémie était diminuée de manière significative dans les deux groupes par rapport au pré-opératoire ( $p < 0.001$ ) mais il n'y avait plus de différence entre les deux groupes ( $p = 0.34$ ). Nous retrouvons la même chose pour la PTH (respectivement  $p < 0.001$  et  $p = 0.87$ ). Ces résultats sont aussi visibles pour la phosphorémie, la vitamine D et la calciurie avec une augmentation significative de la phosphorémie et de la vitamine D et une diminution significative de la calciurie en post-opératoire. En post-opératoire, l'ensemble des données biochimiques (sauf la créatininémie qui ne varie pas dans le groupe pHPT modérée et l'albuminémie dans le groupe pHPT classique) s'améliorent de façon significative entre M0 et M12.

L'ensemble des données biochimiques pré et post-opératoires des groupes pHPT classique et pHPT "modérée" sont résumés dans le tableau 4.

Variables	Pré-opératoire				Post-opératoire			
	pHPT classique (n = 20)	pHPT "modérée" (n = 133)	p-value	Données disponibles	pHPT classique (n = 20)	pHPT "modérée" (n = 133)	p-value	Données disponibles
Calcémie corrigée (mmol/L)	3.05 ± 0.24	2.62 ± 0.13	<0.0001	153	2.41 ± 0.18	2.37 ± 0.13	0.34	154
PTH (pg/mL)	204 ± 153	100 ± 61	0.0072	154	49 ± 26	50 ± 21	0.87	152
Phosphorémie (mmol/L)	0.63 ± 0.2	0.8 ± 0.13	0.0016	152	0.85 ± 0.21	0.99 ± 0.16	0.013	152
Albuminémie (mmol/L)	42.3 ± 2.7	43.4 ± 2.9	0.10	153	41.9 ± 3.1	42.5 ± 3.2	0.41	154
Vitamine D (ng/mL)	22 ± 8.6	25.5 ± 10.2	0.11	148	28.6 ± 11.5	30.3 ± 8.9	0.54	146
Créatininémie (µmol/L)	87.2 ± 35.6	70.4 ± 20	0.059	146	77.9 ± 22.5	70.2 ± 17.8	0.16	154
Calciurie (µmol/L)	5.69 ± 3.74	4.69 ± 2.61	0.29	140	2.68 ± 2.41	2.33 ± 1.46	0.54	148

Tableau 4 : Caractéristiques biochimiques pré et post-opératoire des groupes pHPT classique et modérée

En termes de variation, la calcémie corrigée diminue de manière significativement plus importante dans le groupe pHPT classique que dans le groupe pHPT « modérée » ( $p < 0.001$ ). Cette variation est similaire pour la PTH ( $p < 0.0079$ ) et pour la créatininémie ( $p = 0.019$ ).

L'ensemble des variations sont disponibles dans le tableau 5.

BIOLOGIE – variations (OR : +1 SD)	pHPT classique (n = 20)	pHPT "modérée" (n = 133)	p-value	Données disponibles
Calcémie corrigée en mmol/L	-0.64 ± 0.30	-0.25 ± 0.17	<0.0001	153
PTH en pg/mL	-155 ± 156	-50 ± 53	0.0079	152
Phosphorémie en mmol/L	+0.22 ± 0.19	+0.19 ± 0.15	0.51	150
Albuminémie en mmol/L	-0.4 ± 2.9	-0.9 ± 2.8	0.48	153
Vitamine D en ng/L	+6.4 ± 13.0	+5.0 ± 10.4	0.65	140
Créatininémie en µmol/L	-8.7 ± 14.6	0.1 ± 9.4	0.019	146
Calciurie en µmol/L	-3.69 ± 3.63	-2.35 ± 2.58	0.15	136

Tableau 5 : Variation des données biochimiques entre M0 et M12 dans les groupes pHPT classique et pHPT "modérée"

### Comparaison des groupes « guéri » vs « non guéri »

Nous avons distingué notre population en deux groupes, « guéri » et « non guéri » à 6 mois. La définition de la guérison biologique est donnée dans la partie matériels et méthodes.

Dans le groupe « guéri à 6 mois », 37 patients sur 43 (86%) présentaient une forme modérée de pHPT alors que dans le groupe « non guéri » à 6 mois, 88 patients sur 100 (88%) des patients étaient des formes modérées ( $p = 0.75$ ). Il y a statistiquement plus de femmes dans le groupe « guéri » que dans le groupe « non guéri » ( $p = 0.03$ ). Le groupe « guéri » étaient statistiquement moins actif que le groupe « non guéri » ( $p = 0.027$ ). Les données démographiques sur nos groupes « guéri » et « non guéri » sont résumées dans le tableau 6.

Variable	« Non guéri » (n = 43)	« Guéri à 6 mois » (n = 101)	p-value	Données disponibles
Femmes (%)	31 (72.1%)	88 (87.1%)	<b>0.03</b>	144
Age (ans)	64.0 ± 12.4	62.9 ± 13.4	0.63	144
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 4.5	26.1 ± 5.3	0.31	144
Tabagisme > 20 PA	0 (0%)	7 (6.9%)	0.99	144
Consommation d'alcool excessive	1 (2.3%)	2 (2%)	0.89	144
Ménopause	26 (83.9%)	70 (79.5%)	0.60	119
Score de Ricci et Gagnon				
<i>Peu actif</i>	2.3 ± 1.3	2.8 ± 1.4	<b>0.027</b>	140
<i>Actif</i>	13.9 ± 2.8	14.3 ± 3.2	0.57	87
<i>Très actif</i>	8.2 ± 3.2	8.5 ± 2.7	0.69	138
Traitement par corticoïdes à M <sub>0</sub>	1 (2.3%)	8 (7.9%)	0.23	144
ATCD de fracture (toute)	16 (40%)	37 (37.4%)	0.77	139
ATCD de fracture vertébrale	3 (7.5%)	6 (6.1%)	0.76	139
ATCD de fracture du col fémoral	0 (0%)	2 (2%)	0.99	139
ATCD de fracture de l'avant-bras	5 (12.5%)	15 (15.2%)	0.69	139
ATCD de fracture autre	13 (32.5%)	33 (33.3%)	0.92	139
HPT modérée	37 (86%)	88 (88%)	0.75	143
Chirurgie : durée d'hospitalisation (jours)	0.82 ± 1.04	0.52 ± 0.62	0.11	134

NB : PA = paquets-années ; ATCD = antécédents

Tableau 6 : Données démographiques de nos groupes « guéri » et « non guéri »

En pré-opératoire, la calcémie corrigée du groupe « guéri à 6 mois » était de  $2.65 \pm 0.24$  mmol/L et était de  $2.69 \pm 0.19$  dans le groupe « non guéri à 6 mois » ( $p=0.31$ ). La PTH pré-opératoire était de  $129.1 \pm 90.1$  pg/mL dans le groupe « non guéri » et était de  $100.8 \pm 65.9$  pg/mL dans le groupe « guéri à 6 mois » ( $p=0.067$ ).

En post-opératoire, à 6 mois, la calcémie corrigée, la PTH, la phosphorémie et la créatininémie était, comme attendu, significativement différente entre nos deux populations « guéri » et « non guéri » (respectivement  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  et  $p=0.002$ ).

L'ensemble des données biochimiques post-opératoire des groupes « guéri » et « non guéri » à 6 mois, est disponible dans le tableau 7.

Variable	Pré-opératoire				Post-opératoire			
	« Non guéri » (n = 43)	« Guéri » (n = 101)	p-value	Données manquantes	« Non guéri » (n = 43)	« Guéri » (n = 101)	p-value	Données manquantes
Calcémie corrigée (mmol/L)	$2.65 \pm 0.24$	$2.69 \pm 0.19$	0.31	1	$2.46 \pm 0.17$	$2.33 \pm 0.10$	<b>&lt;0.001</b>	
PTH (pg/mL)	$129.1 \pm 90.1$	$100.8 \pm 65.9$	0.06		$65.9 \pm 20.2$	$42.6 \pm 14.1$	<b>&lt;0.001</b>	2
Phosphorémie (mmol/L)	$0.80 \pm 0.20$	$0.80 \pm 0.10$	0.22	2	$0.88 \pm 0.20$	$1.00 \pm 0.15$	<b>&lt;0.001</b>	2
Albuminémie (mmol/L)	$43.5 \pm 3.2$	$43.2 \pm 2.8$	0.66	1	$42.9 \pm 2.8$	$42.4 \pm 3.2$	0.38	
Vitamine D (ng/mL)	$24.6 \pm 10.4$	$25.6 \pm 9.9$	0.61	6	$26.1 \pm 7.3$	$31.9 \pm 9.0$	<b>0.0002</b>	8
Créatininémie (μmol/L)	$79.5 \pm 33.5$	$69.5 \pm 16.9$	<b>0.04</b>	8	$76.8 \pm 23.7$	$68.8 \pm 15.4$	<b>0.02</b>	
Calciurie (μmol/L)	$4.73 \pm 3.24$	$4.85 \pm 2.64$	0.83	14	$2.71 \pm 1.84$	$2.27 \pm 1.48$	0.15	6

Tableau 7 : Comparaison des données biochimiques et ostéodensitométriques entre les patients « guéri » vs « non guéri » à M0 et à M12.

### **Paramètres ostéodensitométriques pré et à un an post-opératoire de la population générale**

L'ensemble des DMO en g/cm<sup>2</sup> était amélioré à un an post opératoire.

En pré-opératoire, dans la population générale, la DMO au niveau du rachis lombaire était de 0.960 ± 0.212 g/cm<sup>2</sup> et de 1.010 ± 0.208 g/cm<sup>2</sup> en post-opératoire (p<0.001). Au niveau du col fémoral gauche, la DMO en pré-opératoire était de 0.792 ± 0.746 g/cm<sup>2</sup> et de 0.808 ± 0.139 g/cm<sup>2</sup> à un an post-opératoire (p= 0.005). Au niveau de la hanche gauche, la DMO était de 0.847 ± 0.161 g/cm<sup>2</sup> en pré-opératoire et de 0.866 ± 0.162 g/cm<sup>2</sup> à un an post-opératoire (p<0.0001). Enfin, la DMO au niveau du 1/3 distal de l'avant-bras était de 0.370 ± 0.112 g/cm<sup>2</sup> en pré-opératoire et de 0.379 ± 0.109 g/cm<sup>2</sup> à un an post-opératoire (p=0.075).

Les mesures du T-score ont aussi été réalisés à l'ensemble des sites de mesure, pour plus de lisibilité ceux-ci sont résumés dans le tableau 8 avec les données de densité osseuse en g/cm<sup>2</sup>. L'ensemble des T-score était amélioré à un an post opératoire.

Population générale (n = 154)	Pré-opératoire (M0)	Post-opératoire (M12)	Evolution	p-value
<b>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>				
Rachis lombaire	0.960 ± 0.212	1.010 ± 0.208	+0.05 ± 0.12	<0.0001
Col fémoral gauche	0.792 ± 0.746	0.808 ± 0.139	+0.02 ± 0.06	0.005
Hanche gauche	0.847 ± 0.161	0.866 ± 0.162	+0.02 ± 0.05	<0.0001
1/3 inférieur du radius	0.370 ± 0.112	0.379 ± 0.109	-0.01 ± 0.04	0.075
<b>DMO (T-score)</b>				
Rachis lombaire	-1.57 ± 1.73	-1.38 ± 1.68	+0.21 ± 1.04	<0.0001
Col fémoral gauche	-1.61 ± 1.02	-1.52 ± 1.09	+0.10 ± 0.57	<0.0001
Hanche gauche	-1.23 ± 1.23	-1.13 ± 1.21	+0.13 ± 0.27	<0.0001
1/3 inférieur du radius	-2.15 ± 2.13	-2.26 ± 1.96	-0.20 ± 0.34	0.081

Tableau 8 : Données osseuses (DMO en g/Cm<sup>2</sup> et T-score) pré et post-opératoire de la population générale

### **Paramètres ostéodensitométriques pré et à un an post-opératoire des groupes pHPT classique et pHPT « modérée »**

La DMO a été appréciée à la fois en g/cm<sup>2</sup> et en termes de T-score pour l'ensemble de nos sites de mesure dans les groupes pHPT classique et pHPT « modérée ». En pré-opératoire, nous n'observons pas de différence significative en termes de densité osseuse, quel que soit le site de mesure, entre nos deux groupes pHPT classique et pHPT « modérée ». Cette absence de différence significative est aussi visible en post-opératoire, à tous les sites de mesure.

Dans le groupe pHPT classique nous remarquons une amélioration significative en termes de DMO au niveau du rachis lombaire (p=0.011), du col fémoral gauche (p=0.031) mais non significative au niveau de la hanche gauche (p=0.18) et au tiers inférieur du radius (p=0.13). En termes de T-score, l'amélioration est significative au niveau du rachis lombaire (p=0.008), et au niveau de la hanche gauche (p=0.001) et tend vers la significativité au niveau du col fémoral gauche (p=0.073) et du tiers inférieur du radius (p=0.073).

Dans le groupe pHPT « modérée » nous observons également cette amélioration significative, en termes de DMO, au niveau du rachis lombaire ( $p < 0.001$ ), du col fémoral gauche ( $p = 0.025$ ) et de la hanche gauche ( $p < 0.001$ ). Au tiers inférieur du radius, cette augmentation n'est pas significative ( $p = 0.29$ ). Cette amélioration, en termes de T-score, est significative au niveau de la hanche gauche ( $p < 0.001$ ) mais pas au niveau du rachis lombaire ( $p = 0.086$ ), ni du col fémoral gauche ( $p = 0.13$ ) ou du tiers inférieur du radius ( $p = 0.20$ ).

Les données osseuses pré et post-opératoires des groupes pHPT classique et pHPT « modérée » sont résumées dans le tableau 9.

Variables	Pré-opératoire				Post-opératoire			
	pHPT classique (n = 20)	pHPT "modérée" (n = 133)	p-value	Données disponibles	pHPT classique (n = 20)	pHPT "modérée" (n = 133)	p-value	Données disponibles
<b>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>								
Rachis lombaire	1.018 ± 0.190	0.950 ± 0.213	0.23	143	1.067 ± 0.195	0.999 ± 0.208	0.13	149
Col fémoral gauche	0.822 ± 0.192	0.788 ± 0.137	0.58	141	0.850 ± 0.192	0.801 ± 0.129	0.30	142
Hanche gauche	0.916 ± 0.218	0.836 ± 0.148	0.19	135	0.934 ± 0.228	0.855 ± 0.146	0.17	141
1/3 inférieur du radius	0.354 ± 0.142	0.373 ± 0.105	0.94	75	0.390 ± 0.153	0.379 ± 0.009	0.44	124
<b>DMO (T-score)</b>								
Rachis lombaire	-1.40 ± 1.58	-1.60 ± 1.75	0.61	142	-0.86 ± 1.57	-1.46 ± 1.69	0.14	145
Col fémoral gauche	-1.48 ± 1.41	-1.63 ± 0.95	0.67	139	-1.24 ± 1.50	-1.56 ± 1.02	0.39	141
Hanche totale gauche	-0.87 ± 1.65	-1.30 ± 1.14	0.28	133	-0.54 ± 1.72	-1.22 ± 1.09	0.12	140
1/3 inférieur du radius	-2.23 ± 2.61	-2.13 ± 2.02	0.89	73	-1.89 ± 2.44	-2.32 ± 1.89	0.54	123

Tableau 9 : Données osseuse (DMO en g/cm<sup>2</sup> et T-score) pré et post-opératoire des groupes pHPT classique et pHPT "modérée"

Les différentes évolutions des paramètres osseux, entre M0 et M12 ont été comparées entre nos groupes pHPT classique et pHPT « modérée ». Nous n'observons pas de différence significative d'évolution de DMO en g/cm<sup>2</sup>, en revanche nous observons une différence significative d'évolution en termes de T-score au niveau de la hanche gauche ( $p = 0.039$ ). En effet l'amélioration semble plus importante dans le groupe pHPT classique que dans le groupe pHPT « modérée ».

Les données relatives à l'évolution des paramètres osseux entre M0 et M12 sont résumées dans le tableau 10.

Variable	HPT classique (n = 20)	pHPT modérée (n = 133)	p-value	Données disponibles
<b>DMO (g/cm<sup>2</sup> variations)</b>				
Rachis lombaire	0.050 ± 0.07	0.049 ± 0.12	0.97	138
Col fémoral	0.027 ± 0.05	0.014 ± 0.06	0.30	133
Hanche	0.018 ± 0.06	0.020 ± 0.04	0.92	127
1/3 inférieur du radius	0.026 ± 0.06	0.005 ± 0.04	0.25	63
<b>DMO (T-score descriptif)</b>				
Rachis lombaire	+0.44 ± 0.60	+0.17 ± 1.08	0.14	134
Col fémoral	+0.18 ± 0.39	+0.09 ± 0.60	0.40	131
Hanche	+0.27 ± 0.29	+0.11 ± 0.26	<b>0.039</b>	125
1/3 inférieur du radius	+0.58 ± 1.01	-0.12 ± 0.62	0.15	61

Tableau 10 : Evolution des paramètres osseux entre M0 et M12 dans les groupes pHPT classique et pHPT "modérée"

**Paramètres ostéodensitométriques pré et à un an post-opératoire de notre population générale en fonction du statut « guéri » ou « non guéri » à 6 mois.**

La DMO a aussi été comparée entre nos deux groupes « guéri » et « non guéri ». Nous observons, en pré-opératoire une différence significative à la fois en g/cm<sup>2</sup> et en T-score au niveau du rachis lombaire (p=0.0046 et p=0.025), de la hanche gauche (p=0.020 et p=0.020) et du tiers distal de l'avant-bras (p=0.018 et p=0.044) entre nos deux groupes « guéri » et « non guéri ». En effet, la DMO est significativement plus importante dans le groupe « non guéri » que dans le groupe « guéri ». La différence n'est pas significative mais tend vers la significativité au niveau du col fémoral gauche (p=0.071 et 0.051).

En post-opératoire, la différence de densité osseuse (en g/cm<sup>2</sup> et en T-score) est toujours significative dans le groupe « non guéri » par rapport au groupe « guéri » au niveau du rachis lombaire, de la hanche gauche et du tiers inférieur du radius (respectivement p=0.036, p=0.021 et p=0.013 en g/cm<sup>2</sup> et p=0.011, p=0.021 et p=0.021 en T-score). Elle n'est pas significative à la fois en g/cm<sup>2</sup> et en T-score au niveau du col fémoral gauche mais tend vers la significativité (p=0.10 en g/cm<sup>2</sup> et p=0.21 en T-score).

Les données relatives aux données osseuses des groupes « guéri » et « non guéri » en pré opératoire et à un an post opératoire sont résumées dans le tableau 11.

Variable	Pré-opératoire				Post-opératoire			
	« Non guéri » (n = 43)	« Guéri » (n = 101)	p-value	Données Disponibles	« Non guéri » (n = 43)	« Guéri » (n = 101)	p-value	Données Disponibles
<b>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>								
Rachis lombaire	1.05 ± 0.215	0.926 ± 0.198	<b>0.0046</b>	134	1.073 ± 0.204	0.984 ± 0.204	<b>0.036</b>	139
Col fémoral gauche	0.834 ± 0.128	0.782 ± 0.153	0.071	131	0.850 ± 0.136	0.796 ± 0.141	0.10	133
Hanche totale gauche	0.905 ± 0.154	0.828 ± 0.161	<b>0.020</b>	125	0.926 ± 0.150	0.848 ± 0.163	<b>0.021</b>	132
1/3 inférieur du radius	0.438 ± 0.104	0.356 ± 0.108	<b>0.018</b>	70	0.444 ± 0.110	0.364 ± 0.103	<b>0.013</b>	116
<b>T-scores à M0</b>								
Rachis lombaire	-1.03 ± 1.69	-1.76 ± 1.67	<b>0.025</b>	133	-0.80 ± 1.71	-1.63 ± 1.62	<b>0.011</b>	136
Col fémoral gauche	-1.33 ± 0.90	-1.70 ± 1.05	0.051	129	-1.32 ± 0.98	-1.57 ± 1.15	0.21	132
Hanche totale gauche	-0.83 ± 1.17	-1.38 ± 1.19	<b>0.020</b>	123	-0.75 ± 1.15	-1.26 ± 1.21	<b>0.027</b>	131
1/3 inférieur du radius	-1.13 ± 2.09	-2.36 ± 2.07	<b>0.044</b>	68	-1.55 ± 1.77	-2.43 ± 1.87	<b>0.021</b>	115

Tableau 11 : Données osseuses relative aux groupes « guéri » vs «non guéri », à 6 mois

En termes de variation entre M0 et M12, nous observons une différence significative uniquement au niveau du rachis lombaire en g/cm<sup>2</sup> (p=0.032). Il semblerait que l'amélioration soit donc significativement plus importante au niveau du rachis lombaire dans le groupe « guéri » que dans le groupe « non guéri ». Les variations comparées aux autres sites de mesure ne sont pas significatives, qu'elle soit en g/cm<sup>2</sup> ou en T-score. Les données relatives à l'évolution de la densité osseuse (en g/cm<sup>2</sup> et en T-score), dans les groupes « guéri » et « non guéri », sont résumées dans le tableau 12.

Variable	« Non guéri » (n = 43)	« Guéri » (n = 101)	p-value classique	Données disponibles
<b>DMO (g/cm<sup>2</sup> variations)</b>				
Rachis lombaire	0.022 ± 0.05	0.058 ± 0.13	<b>0.032</b>	129
Col fémoral	0.015 ± 0.05	0.014 ± 0.07	0.93	124
Hanche	0.021 ± 0.04	0.020 ± 0.05	0.91	118
1/3 inférieur du radius	0.006 ± 0.04	0.008 ± 0.04	0.88	58
<b>DMO (T-score descriptif)</b>				
Rachis lombaire	0.24 ± 0.85	0.16 ± 1.12	0.67	126
Col fémoral	0.05 ± 0.35	0.12 ± 0.66	0.45	122
Hanche	0.16 ± 0.29	0.12 ± 0.27	0.53	116
1/3 inférieur du radius	0.13 ± 0.44	0.20 ± 0.81	0.67	56

Tableau 12 : Evolution de la densité minérale osseuse (en g/cm<sup>2</sup> et en T-score) entre M0 et M12 dans nos groupes « guéri » et « non guéri ».

### **Analyse univariée des facteurs prédictifs d'amélioration de la DMO.**

Enfin, nous avons réalisé pour chacun de nos sites de mesure, une analyse univariée afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'amélioration ou de dégradation de la DMO.

Tout d'abord, au niveau du rachis, nous retrouvons comme facteur prédictif de diminution de la DMO le sexe féminin (p=0.016). C'est le seul critère prédictif qui est significatif en analyse univariée à ce site de mesure.

Au niveau de la hanche gauche, nous retrouvons comme facteur prédictif d'amélioration de la DMO, la PTH pré-opératoire (p=0.049). C'est le seul critère prédictif qui est significatif en analyse univariée à ce site de mesure.

Au niveau du col fémoral gauche, plusieurs facteurs prédictifs d'évolution de la DMO sont significatifs. En effet, l'âge apparaît comme un facteur d'aggravation de la densité osseuse (p=0.0058) à ce niveau-là ; le tabagisme actif >20 PA apparaît aussi comme un facteur d'aggravation de la densité osseuse (p=0.0029; enfin la PTH pré-opératoire et l'activité physique apparaissent comme des facteurs d'améliorations de la DMO en post-opératoire (p=0.041 et p=0.042 respectivement) à ce site de mesure.

Pour finir, au tiers inférieur du radius, la corticothérapie pré-opératoire semble améliorer de manière significative la densité osseuse à ce site de mesure (p=0.00035) ; l'albuminémie pré-opératoire semble aussi diminuer de manière significative la densité osseuse à ce site de mesures (p=0.011).

L'ensemble des analyses univariées est détaillé dans le tableau 13.

Variable	Rachis (g/cm <sup>2</sup> , standardisé)		Hanche (g/cm <sup>2</sup> , standardisé)		Col fémoral (g/cm <sup>2</sup> , standardisé)		Tiers distal de l'avant-bras (g/cm <sup>2</sup> , standardisé)	
	Beta (IC <sub>95%</sub> )	p-value	Beta (IC <sub>95%</sub> )	p-value	Beta (IC <sub>95%</sub> )	p-value	Beta (IC <sub>95%</sub> )	p-value
Sexe (Femmes/Hommes)	-0.53 [-0.96; -0.11]	<b>0.016</b>	-0.41 [-0.83; 0.01]	0.058	-0.29 [-0.71; 0.14]	0.19	0.11 [-0.49; 0.70]	0.73
Age (+ 1 SD)	0.02 [-0.15; 0.19]	0.81	-0.08 [-0.25; 0.10]	0.38	-0.25 [-0.42; -0.07]	<b>0.0058</b>	0.20 [-0.01; 0.41]	0.067
IMC (+1 SD)	0.05 [-0.12; 0.21]	0.59	0.05 [-0.13; 0.23]	0.61	0.02 [-0.16; 0.20]	0.80	0.02 [-0.28; 0.32]	0.90
Tabagisme > 20 PA	0.21 [-0.55; 0.97]	0.59	0.15 [-0.61; 0.92]	0.70	-1.23 [-2.02; -0.44]	<b>0.0029</b>	0.23 [-1.19; 1.65]	0.75
Consommation d'alcool excessive	0.43 [-0.70; 1.57]	0.46	0.47 [-0.53; 1.47]	0.36	-0.72 [-1.72; 0.27]	0.16	1.42 [-0.53; 3.38]	0.16
Ménopause	-0.09 [-0.39; 0.21]	0.54	0.16 [-0.35; 0.67]	0.55	-0.12 [-0.59; 0.35]	0.62	0.43 [-0.21; 1.07]	0.19
<i>Score de Ricci et Gagnon (+1 point)</i>								
<i>Peu actif</i>	-0.06 [-0.18; 0.07]	0.36	-0.07 [-0.20; 0.06]	0.27	-0.02 [-0.15; 0.11]	0.80	-0.06 [-0.24; 0.12]	0.52
<i>Actif</i>	0.07 [-0.01; 0.16]	0.098	0.02 [-0.04; 0.08]	0.51	0.04 [-0.03; 0.10]	0.28	0.09 [-0.04; 0.22]	0.19
<i>Très actif</i>	0.02 [-0.04; 0.08]	0.44	-0.05 [-0.11; 0.01]	0.11	0.07 [0.00; 0.13]	<b>0.042</b>	-0.06 [-0.14; 0.03]	0.22
Traitement par corticoïdes à M <sub>0</sub>	0.67 [-0.14; 1.48]	0.11	0.01 [-0.89; 0.90]	0.99	-0.17 [-1.07; 0.73]	0.71	3.46 [1.67; 5.25]	<b>0.00035</b>
ATCD de fracture (toutes)	-0.05 [-0.40; 0.30]	0.79	0.11 [-0.25; 0.46]	0.55	0.19 [-0.17; 0.55]	0.31	0.42 [-0.12; 0.96]	0.13
ATCD de fracture vertébrale	0.47 [-0.25; 1.19]	0.21	0.33 [-0.36; 1.01]	0.35	0.49 [-0.19; 1.18]	0.16	0.03 [-2.00; 2.05]	0.98
ATCD de fracture du col fémoral	0.05 [-1.37; 1.47]	0.94	0.69 [-0.72; 2.10]	0.34	0.94 [-0.47; 2.34]	0.19	-0.52 [-2.54; 1.50]	0.62
ATCD de fracture de l'avant-bras	-0.06 [-0.55; 0.43]	0.80	0.26 [-0.23; 0.75]	0.30	0.37 [-0.12; 0.86]	0.14	0.44 [-0.22; 1.10]	0.20
ATCD de fracture autre	-0.11 [-0.47; 0.25]	0.57	0.12 [-0.25; 0.49]	0.52	0.15 [-0.23; 0.52]	0.44	0.42 [-0.12; 0.96]	0.13
HPT modérée/classique	-0.01 [-0.52; 0.50]	0.98	-0.22 [-0.72; 0.28]	0.39	0.03 [-0.47; 0.53]	0.91	-0.50 [-1.12; 0.13]	0.12
Guérison à 6 mois	0.22 [-0.19; 0.63]	0.30	-0.15 [-0.61; 0.30]	0.51	-0.05 [-0.48; 0.37]	0.81	0.18 [-0.55; 0.92]	0.62
<b>LA BIOLOGIE (toutes + 1 SD)</b>								
Calcémie corrigée (M <sub>0</sub> )	0.02 [-0.14; 0.19]	0.79	0.11 [-0.06; 0.27]	0.20	-0.01 [-0.18; 0.16]	0.92	0.16 [-0.06; 0.38]	0.16
PTH (M <sub>0</sub> )	0.04 [-0.12; 0.20]	0.60	0.16 [0.00; 0.32]	<b>0.049</b>	0.17 [0.01; 0.33]	<b>0.041</b>	0.14 [-0.07; 0.35]	0.20
Phosphorémie (M <sub>0</sub> )	-0.06 [-0.22; 0.11]	0.51	-0.11 [-0.28; 0.05]	0.19	0.00 [-0.17; 0.17]	1	0.15 [-0.09; 0.39]	0.23
Albuminémie (M <sub>0</sub> )	0.08 [-0.11; 0.26]	0.43	-0.02 [-0.19; 0.16]	0.84	0.14 [-0.03; 0.32]	0.11	-0.35 [-0.60; -0.09]	<b>0.011</b>
Vitamine D (M <sub>0</sub> )	-0.05 [-0.22; 0.12]	0.59	0.06 [-0.11; 0.23]	0.48	0.03 [-0.14; 0.20]	0.69	0.07 [-0.19; 0.32]	0.62
Créatininémie (M <sub>0</sub> )	0.02 [-0.15; 0.19]	0.84	0.03 [-0.14; 0.21]	0.71	-0.13 [-0.31; 0.04]	0.14	0.05 [-0.17; 0.26]	0.68
Calciurie (M <sub>0</sub> )	0.13 [-0.06; 0.31]	0.17	0.02 [-0.17; 0.21]	0.82	0.10 [-0.09; 0.28]	0.31	-0.06 [-0.33; 0.2]	0.66
<b>LA CHIRURGIE</b>								
Bilatéral / focal	-0.07 [-0.42; 0.29]	0.71	0.04 [-0.33; 0.40]	0.85	0.00 [-0.37; 0.38]	0.99	-0.24 [-0.78; 0.29]	0.38
Nombre de nodules réséqués (/+1)	0.18 [-0.24; 0.59]	0.41	0.08 [-0.33; 0.48]	0.71	0.04 [-0.38; 0.45]	0.85	0.44 [-0.18; 1.06]	0.17
Durée d'hospitalisation (+1 jour)	-0.15 [-0.39; 0.08]	0.21	0.05 [-0.19; 0.30]	0.66	0.11 [-0.13; 0.36]	0.37	0.20 [-0.12; 0.53]	0.22

NB : SD = Standard deviation ; PA = paquets-années ; ATCD = antécédents

Tableau 13 : Analyse univariée de différents facteurs prédictifs à l'ensemble des sites de mesure

Pour finir, nous avons regardé l'impact de la calcémie pré-opératoire et de la PTH pré-opératoire sur l'évolution de la DMO à l'ensemble des sites de mesure. Au niveau du rachis lombaire, du col fémoral gauche et de la hanche gauche, le taux de la calcémie pré-opératoire n'est pas significativement associée à une évolution plus importante de la DMO en post opératoire, et ce, au contraire de la PTH. En effet, nous observons à ces mêmes sites de mesure une évolution significative ou qui tend vers la signficativité (respectivement  $p=0.082$  ;  $p=0.0097$  ;  $p=0.0018$ ). Même si l'évolution est peu importante, il semblerait qu'à ces trois sites de mesure, un taux plus élevé de PTH pré opératoire entraine une amélioration de la DMO plus importante en post-opératoire.

Au tiers inférieur du radius, nous observons l'inverse : un taux élevé de calcium en pré-opératoire est significativement associé à une amélioration plus importante de la DMO à un an post opératoire. Au contraire, un taux élevé de PTH n'est pas significatif à ce site de mesure.

Ces données sont illustrées dans la figure 6.

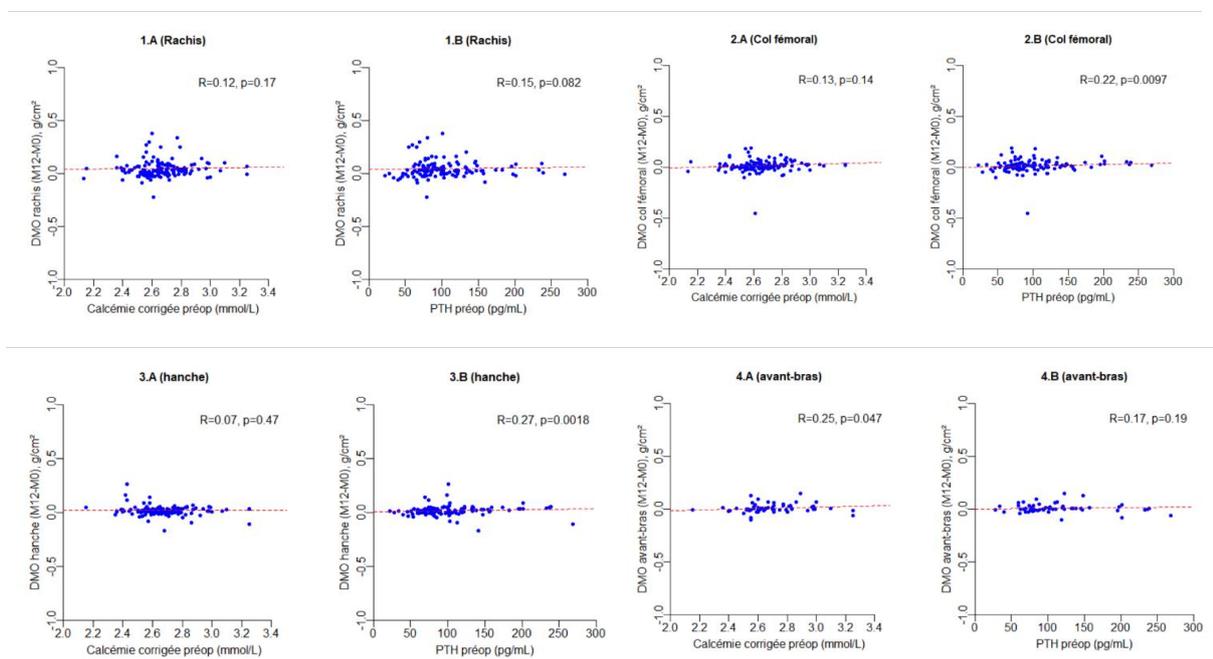


Figure 6 : Evolution de la DMO aux différents sites de mesure en fonction de la calcémie corrigée pré-opératoire (A) et de la PTH pré-opératoire (B)

## IV) Discussion

Notre étude est une large cohorte prospective monocentrique portant sur 154 patients et ayant pour critère de jugement principal l'évolution ostéodensitométrique à 1 an après chirurgie de l'hyperparathyroïdie, aux différents sites de mesure les plus couramment explorés en ostéodensitométrie (rachis lombaire, hanche gauche, col fémoral gauche et tiers inférieur du radius). Cette étude nous a permis de mettre en avant plusieurs éléments intéressants. En effet, nous confirmons dans la population générale une amélioration de la DMO à 1 an post-opératoire à tous les sites de mesure y compris au tiers inférieur du radius. Ensuite, il semblerait que notre population pHPT classique bénéficie plus de la chirurgie que notre population pHPT « modérée ». Enfin, malgré l'absence de guérison biologique, nous observons à un an post-opératoire, un bénéfice de la chirurgie au niveau du rachis lombaire et de la hanche gauche.

### ***Bénéfice de la chirurgie à 1 an post-opératoire sur les paramètres biochimiques***

Tout d'abord, nos résultats montrent un bénéfice de la chirurgie, dans la pHPT, dès le 6<sup>e</sup> mois post-opératoire. En effet, l'analyse des paramètres biochimiques montre une guérison biochimique pour 70% de notre population générale au 6<sup>e</sup> mois, amélioration biochimique persistante à 1 an. Nous avons défini la guérison biochimique comme une calcémie <2.60 mmol/L et une PTH < 65 pg/ml. Ces critères de guérison ont été choisis arbitrairement en début d'étude et sont volontairement très restrictifs. En effet, le fait d'associer la guérison à la fois sur la calcémie et la PTH post-opératoire, nous permet de ne pas exclure de cette définition les pHPT normocalcémiques au diagnostic.

Dès 6 mois, l'effet de la chirurgie est particulièrement significatif sur la calcémie et la PTH mais aussi sur la phosphorémie. A un an post-opératoire, nous observons des différences significatives en termes de calcémie ( $p < 0.001$ ), en termes de PTH ( $p < 0.001$ ) et en termes de phosphorémie ( $p < 0.001$ ). Une amélioration significative du taux de vitamine D est aussi retrouvée à 1 an après la chirurgie ( $p < 0.001$ ).

Tous nos patients carencés en vitamine D, en pré-opératoire, ont été supplémentés en post-opératoire.

Ces données confirment celles déjà existantes dans la littérature. En effet, dès 1995, Silverberg et al, avait montré sur 34 patients, avec un profil plutôt modéré de pHPT (Calcémie moyenne pré-opératoire  $2.82 \pm 0.02$  mmol/L), une amélioration significative de leurs paramètres biochimiques après parathyroïdectomie, deux ans après la chirurgie. La calcémie, la concentration de PTH et la phosphorémie étaient finalement normales en post-opératoire. Ces données sont confirmées par des études avec des durées de suivi plus long. En effet, Lundstam et al, en 2015, montrait une amélioration à 5 ans sur les paramètres biochimiques (55) et Silverberg et al en 1999, une persistance de cette amélioration à 10 ans post-opératoire (14).

Ces données montrent encore une fois un réel avantage de la chirurgie, dès 1 an post-opératoire. De nombreuses études, bien menées, ont déjà étudié l'évolution de ces paramètres biochimiques entre des groupes contrôles, en observation simple, et des groupes chirurgies. Toutes ces études, menées généralement sur des profils biochimiques modérés, retrouvaient une différence significative entre l'évolution de ces groupes chirurgies par rapport aux groupes observations. En effet, la chirurgie montrait une amélioration significative et une correction importante de ces désordres biochimiques en post-opératoire, alors que l'observation simple ne retrouvait pas d'amélioration, voire une persistance de la majoration de ces désordres biochimique (48–50,56). Sur le long terme, nous évaluerons la persistance de cette amélioration.

### Amélioration des paramètres osseux à 1 an post-opératoire dans la population générale

Le critère de jugement principal de cette étude est l'évolution de la DMO après parathyroïdectomie sur différents sites de mesure. Cette évolution ostéodensitométrique post-opératoire est de plus en plus étudiée dans la littérature. Cette étude permet aussi d'appuyer l'ensemble des données mettant en évidence une amélioration des paramètres osseux après parathyroïdectomie (47,49,57,58).

Tout d'abord, dans la population générale, sans distinction de calcémie pré-opératoire, nous observons une amélioration significative du T-score et de la DMO à un an post-opératoire au niveau du rachis lombaire (+5.2% ;  $p < 0.001$ ), du col fémoral gauche (+2.0% ;  $p < 0.001$ ) et de la hanche gauche (+2.2% ;  $p = 0.005$ ) (figure 7) à un an post-opératoire. Cette amélioration semble plus importante au niveau du rachis lombaire, site comprenant une majorité d'os trabéculaire. Le col fémoral et la hanche gauche ont une évolution qui semble plus mitigée, probablement dû à une composition mixte en os trabéculaire et en os cortical.

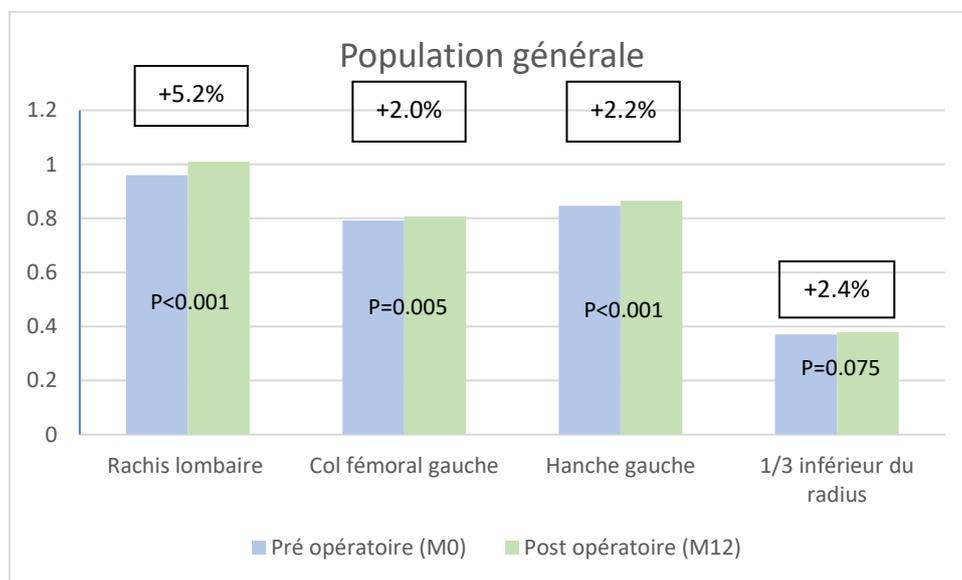


Figure 7 : Evolution de la DMO (en  $g/cm^2$ ) entre M0 et M12 dans la population générale

Sur l'avant-bras, contrairement à ce que l'on pouvait supposer, nous observons là aussi une augmentation de la DMO (+2.4%). Cette évolution post-opératoire est à la limite de la significativité ( $p = 0.075$ ) mais cela peut être assez facilement expliqué par un nombre important de données manquantes, notamment en pré-opératoire, entraînant un manque de puissance à ce site de mesure. Nous pensons qu'avec quelques données supplémentaires, cette différence serait significative. En effet, nous avons perdu des données de l'avant-bras à l'inclusion de notre étude, de nombreuses ostéodensitométries n'ayant pas été réalisées dans notre centre en pré-opératoire. Cette amélioration est étonnante car plusieurs études avaient mises en évidence une poursuite de la dégradation ostéodensitométrique sur ce site riche en os cortical (53,54). En effet, l'élévation de la PTH aurait pour principal effet d'induire un renouvellement osseux plus important et de ce fait une densité osseuse plus faible. L'os cortical étant, de nature, moins soumis à un important renouvellement osseux, la normalisation de la PTH n'aurait que peu d'effet sur la densité osseuse de l'os cortical ou prendrait des années pour montrer une amélioration significative.

L'évolution à 1 an de la DMO et du T-score nous montre donc une amélioration de la qualité de l'os à tous nos sites de mesure, quel que soit leurs compositions en os cortical ou trabéculaire. L'amélioration semble plus importante au niveau du rachis lombaire, dont la composition est majoritairement

trabéculaire, confirmant plusieurs études retrouvant une amélioration plus prononcée à ce site plutôt qu'aux sites mixtes ou de composition cortical. Notre amélioration au tiers inférieur du radius vient contredire certaines données sur l'os cortical, mise en évidence dans de précédentes études (53,54,59).

***Différences d'évolution ostéodensitométrique entre l'hyperparathyroïdie « modérée » et l'hyperparathyroïdie classique, post-parathyroïdectomie.***

En plus de l'évolution dans la population générale nous avons comparé l'évolution de la qualité osseuse en fonction de la calcémie pré-opératoire. Nous pensons que les patients avec un profil plus modéré de pHPT en pré-opératoire ne bénéficieront pas autant de la chirurgie sur le plan osseux que les patients présentant un profil plus classique.

Finalement, 20 (13%) patients de notre population générale présentent un profil biochimique de pHPT « classique », c'est-à-dire avec une calcémie pré-opératoire  $>2.85$  mmol/L. Ce profil, dit classique, semble de moins en moins présent dans la population générale, 85% des patients présenteraient maintenant une pHPT « modérée », asymptomatique (56,60). En effet, en reprenant la littérature, beaucoup d'études présentent finalement cette population d'hyperparathyroïdie modérée (44,49,61). Cette diminution de la fréquence de la pHPT classique par rapport à la pHPT "modérée" s'explique facilement par l'augmentation du dépistage de la maladie par le biais de biologie de routine et par des ostéodensitométries systématiques chez la femme en post ménopause. Cela permet un diagnostic bien plus précoce d'une maladie pas encore réellement symptomatique.

Nos résultats nous permettent de mettre en évidence des différences entre les paramètres osseux pré et post-opératoires ainsi que sur l'évolution après chirurgie entre ces deux profils, classiques et modérés.

Tout d'abord, en pré-opératoire, nous n'observons finalement que peu de différences de DMO, au niveau des différents sites de mesure. En effet, que ce soit en termes de DMO en  $g/cm^2$  ou en T-score, au niveau du rachis lombaire ( $p=0.23$  et  $p=0.61$ ), du col fémoral gauche ( $p=0.58$  et  $p=0.67$ ), de la hanche gauche ( $p=0.19$  et  $p=0.28$ ) et du tiers inférieur du radius ( $p=0.94$  et  $p=0.89$ ) nous ne retrouvons aucune différence significative, entre les groupes pHPT classique et pHPT « modérée ». Les différences sont probablement faibles donc difficiles à mettre en évidence sur le plan statistique avec des effectifs peu important comme le nôtre. Malgré l'absence de significativité, il semblerait malgré tout que le profil pHPT classique présente une DMO plus importante que le groupe pHPT « modérée » au niveau du rachis lombaire, du col fémoral gauche et de la hanche gauche et, au contraire, plus faible au niveau du tiers inférieur du radius. Ces données mériteraient d'être confirmées sur un échantillon de patients plus important.

C'est en post-opératoire que nous observons les différences les plus importantes. En effet nous remarquons une amélioration de nos paramètres osseux dans le groupe pHPT classique par rapport au groupe pHPT "modérée". Tout d'abord, nous observons une amélioration significative de la DMO en  $g/cm^2$  au niveau du rachis lombaire ( $<0.001$ ) et du col fémoral gauche ( $p=0.031$ ) dans le groupe pHPT classique et au niveau du rachis lombaire ( $p<0.001$ ), du col fémoral ( $p=0.025$ ) et de la hanche gauche ( $p<0.001$ ) dans le groupe pHPT modérée, après la chirurgie. Cette évolution de la DMO n'est pas significative au niveau de la hanche gauche dans le groupe pHPT classique et n'est pas non plus significative au tiers inférieur du radius dans nos deux groupes. Cette absence de significativité est probablement due à un défaut de puissance de notre étude, notamment dans le groupe classique ( $n=20$ ). Malgré l'absence de significativité au niveau du tiers inférieur du radius, les résultats restent

malgré tout pertinents. En effet, la DMO semble s'améliorer de manière plus importante dans le groupe pHPT classique (+7.3%) quand le groupe pHPT « modérée » (+1.6%) (figure 8).

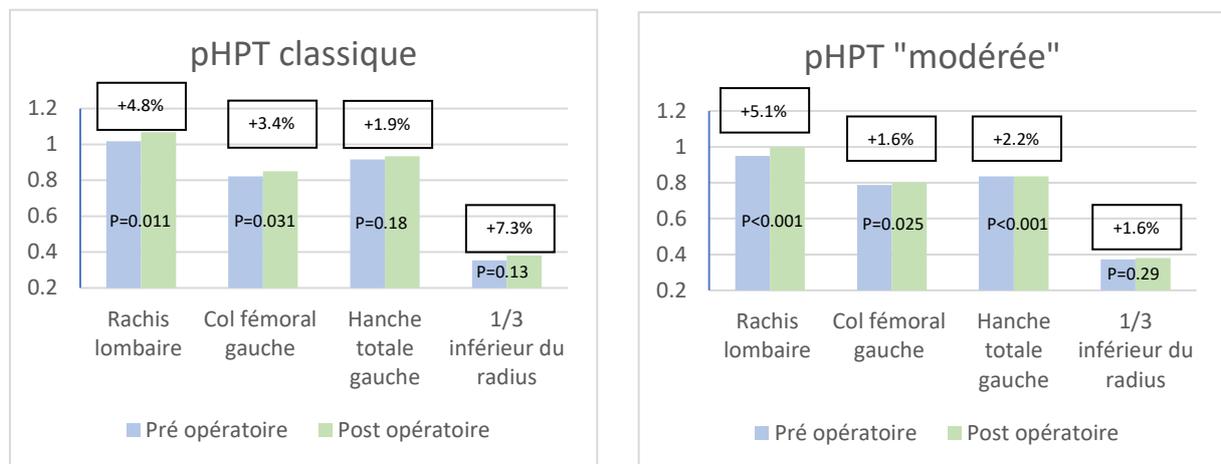


Figure 8 : Evolution de la DMO en g/cm<sup>2</sup> pré et post-opératoire dans les groupes pHPT classique et pHPT "modérée"

La comparaison des variations entre M0 et M12, entre nos deux populations, confirme cette tendance. En effet, les variations en termes de DMO en g/cm<sup>2</sup> ne sont pas significatives car intéressent des valeurs beaucoup trop faibles. A contrario, celles en termes de T-score, sont elles plus intéressantes. Cette variation est significativement plus importante dans le groupe pHPT classique que dans le groupe pHPT « modérée » (p=0.039) au niveau de la hanche gauche. Au niveau des autres sites de mesure, une tendance vers une amélioration plus importante dans le groupe pHPT classique se dessine au rachis lombaire (p=0.14) et au tiers inférieur du radius (p=0.15). L'absence de significativité vient probablement encore d'un manque de puissance de cette étude. Là encore, cela mériterait une confirmation sur un échantillon de patient plus large.

Cette importante modification de la DMO dans le groupe pHPT classique vient compléter en partie les données déjà mis en évidence par Lee et al, en 2019 (53) et Koumakis et al, en 2013 (54). En effet dans l'étude de Lee et al comparant l'évolution ostéodensitométrique entre une population dite classique et deux populations normo-hormonale et normocalcémique, les auteurs avaient mis en évidence une amélioration plus importante des paramètres osseux dans la pHPT classique par rapport à la population normocalcémique, à une durée post opératoire plus importante que dans notre étude (15 mois en moyenne dans la population normocalcémique et 23 mois dans le groupe classique). Cette étude supposait que les profils « modérées » bénéficieraient moins de la chirurgie que les formes plus classiques en post-opératoire sur l'amélioration de leurs DMO. Leurs données confirmaient cette supposition. En effet, les modifications post-chirurgies dans le groupe normocalcémique n'étaient pas significatives au contraire des données du groupe pHPT classique. Pour expliquer cette différence, ils émettaient l'hypothèse que c'était l'hypercalcémie plus que le degré d'augmentation de la PTH qui était déterminante dans l'évolution de la DMO en post-opératoire. En effet, l'hypercalcémie ressortait aussi en analyse univariée comme un facteur prédictif d'évolution de la DMO. Ces données, au contraire, contredisaient celles de Koumakis et al (54) quant à l'évolution post-opératoire du groupe normocalcémique. Ainsi, dans cette étude de 2013, comparant l'évolution ostéodensitométrique à 1 an post-opératoire de deux populations normocalcémique et classique, les deux groupes avaient un bénéfice significatif de la chirurgie au niveau du rachis lombaire et du fémur et (+4% et +3.2% dans le groupe classique et +1.9% et +2.3% dans le groupe normocalcémique) et une diminution au niveau du 1/3 inférieur du radius (-0.5% dans le groupe classique et -1.5% dans le groupe normocalcémique). Les

raisons de cette différence dans cette étude sont peu claires, mais la majorité de leurs patients était atteinte d'ostéoporose (92%) et présentait un taux de fracture important, ce qui pourrait expliquer la différence. Notre étude vient compléter ces deux études en confirmant une évolution significative de la DMO quel que soit le profil et démontre aussi que le profil classique bénéficie plus de la chirurgie que le profil « modérée ».

En dehors de l'évolution de ces paramètres osseux, nous retrouvons des résultats similaires en pré-opératoire en termes de DMO et de T-score en fonction du profil biochimique. En effet, les résultats de Lee et Koumakis semblent similaires à ceux que nous observons dans notre étude, avec des paramètres osseux déjà en pré-opératoire semblant de meilleure qualité dans le groupe typique/hypercalcémiques que dans les autres groupes d'études plus « modérées ». L'hypercalcémie pourrait protéger en pré-opératoire d'une déminéralisation trop importante, en plus d'avoir une action sur l'évolution post-opératoire après PTX.

A noter que, comme les deux études précédentes de Lee et Koumakis mais aussi celle de Trebouet et al (11) en 2018, notre population de pHPT "modérée" semble avoir plus de maladies multi-glandulaires.

### ***Comparaisons ostéodensitométriques entre nos groupes « guéri » vs « non guéri ».***

Dans un second temps, nous avons aussi trouvé intéressant de comparer l'évolution ostéodensitométrique en fonction de la guérison biochimique des patients, c'est-à-dire de comparer cette évolution de qualité osseuse en fonction du statut « guéri » vs « non guéri ». Cette définition de la guérison a été choisi en pré-opératoire de manière arbitraire et est, comme précisé précédemment, volontairement restrictive afin de ne pas exclure, de nos critères de guérison, l'ensemble des pHPT « normocalcémiques ».

Cette comparaison est finalement intéressante car elle nous permet de remarquer une amélioration significative de la qualité osseuse au niveau du rachis lombaire, malgré l'absence de guérison biochimique dans notre groupe non guéri à 1 an.

En pré-opératoire, nous observons une différence importante en termes de T-score et de DMO entre nos deux groupes. En effet, sur la majorité de nos sites de mesure, la DMO semble significativement plus faible dans le groupe « guéri » à 6 mois que dans le groupe « non guéri ». En effet, seul au niveau du col fémoral gauche, à la fois en  $g/cm^2$  et en T-score, la DMO n'est pas significativement plus faible dans le groupe « guéri » à 6 mois par rapport au groupe « non guéri ». En pré-opératoire, nos deux populations sont équivalentes en termes de calcémie mais pas en termes de PTH. En effet, même si la différence n'est pas significative ( $p=0.067$ ), il est probable qu'avec un effectif plus important nous observerions une différence en termes de PTH. La différence de DMO ne viendrait donc pas en pré-opératoire de l'hypercalcémie mais pourrait être expliqué par l'excès de PTH. De manière étonnante, cette DMO plus faible est retrouvée dans le groupe présentant la PTH pré-opératoire la plus basse.

En post-opératoire cependant, nous observons dans le groupe guéri une amélioration des paramètres osseux au niveau du rachis et du col fémoral (figure 9). Dans le groupe « non guéri », malgré l'absence de guérison biochimique, une amélioration est visible à 1 an post-opératoire. En effet, il semblerait qu'au niveau du rachis lombaire la densité osseuse soit plus importante à 1 an post-opératoire. Au niveau du tiers inférieur du radius, celle-ci augmente aussi. Cette amélioration malgré l'absence de guérison biochimique pourrait aussi être expliquée par l'hypercalcémie pré-opératoire ou par l'excès de PTH. De fait, même si la calcémie est toujours élevée à 1 an post-opératoire, sa diminution est tout de même significative suite à la chirurgie. Cette amélioration est aussi visible sur la PTH. Ainsi, malgré

une concentration de PTH toujours élevée dans le groupe non guéri celle-ci a significativement diminué par rapport au pré-opératoire.

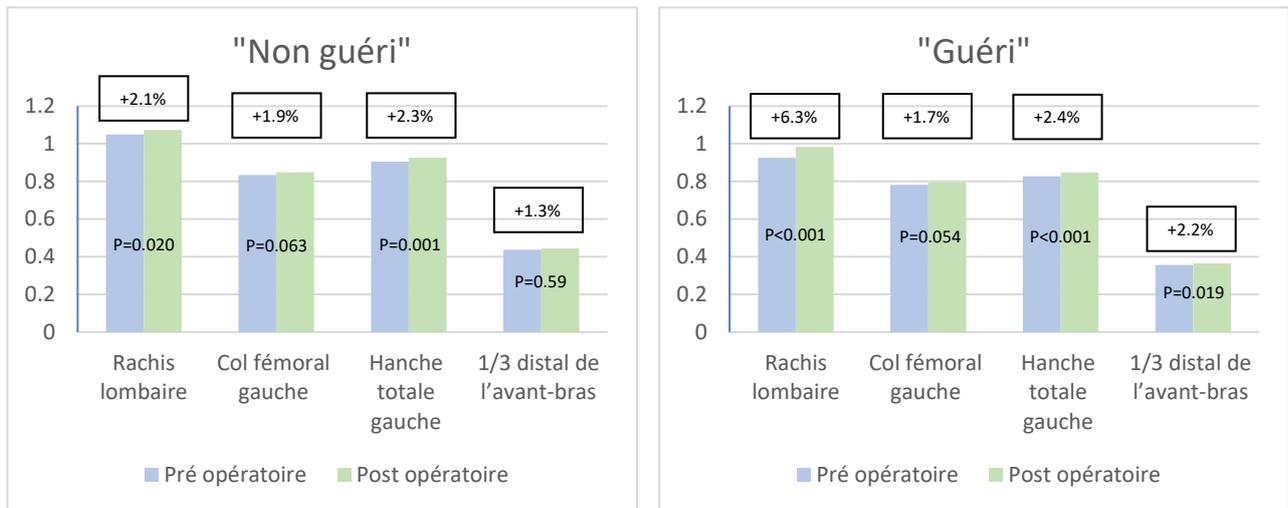


Figure 9 : Evolution de la DMO en g/cm<sup>2</sup> dans les groupes « guéri » et « non guéri »

A ce jour, nous présentons la première étude, avec un effectif de cette taille, visant à comparer l'évolution ostéodensitométrique en fonction de la guérison biochimique.

#### **Facteurs influençant l'évolution de la DMO en post-opératoire (analyse univariée)**

Devant l'ensemble de ces résultats et ceux de précédentes études, nous avons recherché des facteurs prédictifs de l'évolution, qu'elle soit bonne ou mauvaise, de la DMO en post-opératoire. Pour cela nous avons réalisé une analyse univariée pour un nombre important de critères à l'ensemble de nos sites de mesure. Pour rappel, les résultats des analyses univariées sont disponibles dans le tableau 13.

Lors de ces analyses, l'âge et le sexe ressortent comme des facteurs prédictifs d'évolution de la DMO :

- le sexe féminin est significatif au niveau du rachis lombaire ( $p=0.016$ ) et tend à la significativité au niveau de la hanche gauche ( $p=0.058$ ). Ceci s'explique assez facilement par la grande proportion de femmes dans notre étude (cibles privilégiées de la pHPT) et par une densité osseuse de moins bonne qualité chez la femme. Une étude Danoise, publiée en 2002, évaluait, chez 525 patients (336 femmes et 189 hommes), ne souffrant d'aucune pathologie osseuse, l'évolution normale de la DMO en fonction du sexe et de l'âge. Cette étude mettait en évidence une différence de DMO entre les hommes et les femmes, les femmes ayant une densité osseuse moins importante que les hommes (62). Dans notre étude, nous n'avons pas comparé la DMO pré-opératoire entre l'homme et la femme.
- L'âge est aussi significatif au niveau du col fémoral ( $p=0.058$ ) et tend vers la significativité au niveau du tiers inférieur du radius ( $p=0.069$ ). L'étude de Warming de 2002 permet aussi d'expliquer le fait que l'âge apparaisse de manière significative dans les analyses univariées. En effet, cette étude mettait en évidence une perte osseuse en fonction de l'âge. Celle-ci était plus importante au niveau de la hanche et du tiers distal de l'avant-bras chez la femme alors que chez l'homme elle était plutôt continue tout au long de la vie au niveau de la hanche, associée à une perte accélérée au niveau de l'avant-bras dans les âges avancés (62). Dès 1992, Steiger et al, montrait sur une large cohorte de femmes de plus de 65 ans, une diminution de la densité osseuse à tous les sites de mesure en fonction de l'âge (63).

De manière assez étonnante, la prise de glucocorticoïdes en pré-opératoire était significativement un facteur d'amélioration de la densité osseuse au tiers inférieur du radius ( $p=0.00035$ ). Dans la littérature, plusieurs études ont évalué la relation entre la prise de corticoïde au long cours et la DMO. Une première étude, publiée en 1994, étudiait la DMO après un traitement substitutif par glucocorticoïdes chez des patients présentant la maladie d'Addison. Après régression linéaire il était mis en évidence que les corticoïdes (à la dose-poids) étaient associés à une diminution de la DMO au niveau du rachis lombaire chez les hommes (64). Une autre étude, canadienne, publiée en 2013, sur 50,000 patients, confirmait que les glucocorticoïdes étaient associés à une diminution de la DMO et à une augmentation du risque de fracture. Il était aussi précisé que les durées d'exposition récentes et prolongées étaient particulièrement associées à des événements indésirables (65).

Le critère finalement le plus significatif en analyse univariée est la PTH pré-opératoire. En effet, celle-ci est associée à une augmentation significative de la DMO en post-opératoire au niveau de la hanche gauche ( $p=0.049$ ) et du col fémoral gauche (0.041). Ces résultats sont, une nouvelle fois, intéressants. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une relation entre l'hyperparathyroïdie et la diminution de la DMO via notamment une augmentation du catabolisme osseux (7,66,67). Notre étude montre une augmentation de l'amélioration de la DMO en fonction de l'importance du taux de PTH en pré-opératoire (figure 6). Plus celui-ci est haut en préopératoire, plus l'amélioration de la DMO à un an postopératoire est importante. Au contraire, l'analyse de nos sous-groupes « guéris » et « non guéris » nous montre une DMO plus faible en pré opératoire dans le groupe avec la PTH pré-opératoire la plus basse (129.1 pg/ml dans le groupe non guéri et 101.1 pg/ml dans le groupe « guéri »). Ces résultats, contradictoires avec les données de la littérature mériteraient, eux aussi, d'être confirmés sur une population plus importante.

Contrairement à l'étude de Lee et al, la calcémie ne semble pas être un facteur prédictif d'évolution de la DMO dans notre étude, du moins pas à tous les sites de mesure. En effet, nous retrouvons une association entre l'hypercalcémie post opératoire et l'évolution de la DMO à un an après la chirurgie qu'au niveau du tiers inférieur du radius. Dans la littérature, peu d'études ont évalué directement l'impact de l'hypercalcémie sur la DMO. Deux études mettaient en évidence une diminution de la calcémie avec une augmentation de la DMO. Ces deux études portaient sur des patients souffrant de pHPT et mis sous traitement médical. L'amélioration de l'hypercalcémie étant en fait le reflet de la normalisation de la PTH (68,69). Dans une autre étude de 2012 comparant un groupe normocalcémique et un groupe hypercalcémique, il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de DMO au niveau du rachis lombaire ( $p=0.88$ ) et au niveau du col fémoral ( $p=0.123$ ) (70). Finalement, les résultats de notre étude nous font penser que ce serait la PTH pré opératoire qui aurait un rôle prédictif d'évolution de la DMO et non l'hypercalcémie.

Enfin, la ménopause n'est, elle non plus, pas un facteur prédictif d'amélioration de la DMO en post-opératoire dans notre étude. Dans la littérature, il semblerait que la perte osseuse s'accélère de manière importante à la fin de la péri-ménopause et se poursuit à un rythme similaire au cours des premières années post-ménopausiques (71,72). L'effet de cette perte osseuse est probablement annulé par notre chirurgie et donc non visible dans l'évolution de la maladie dans cette étude.

### **Forces de l'étude**

Notre étude est une large cohorte prospective monocentrique évaluant les variations de la DMO avant et après chirurgie pour hyperparathyroïdie primaire. De ce fait notre recueil de données est complètement exhaustif sur les données pré-opératoires mais aussi à 6 mois, 1 an, 3 ans et 5 ans. Notre cohorte étudie l'évolution sur 5 ans après parathyroïdectomie, nous aurons donc un suivi complet de ces données sur 5 ans. Cette première étude se limite seulement aux données

ostéodensitométriques à 1 an post-opératoire mais sera rapidement complétée par des données complètes sur l'évolution ostéodensitométrique à 3 ans et à 5 ans.

L'effectif de notre étude est de taille importante. En effet, les études dans la littérature sont souvent des études avec de faibles effectifs. Avec ces 154 patients, nous représentons une des plus importantes cohortes prospectives sur le sujet.

Nous avons dès le début de cette étude donnée une définition claire et précise de notre population d'hyperparathyroïdie modérée. Cette définition est celle qui nous semble être la plus représentative et la plus pertinente de l'hyperparathyroïdie modérée.

### ***Limites de l'étude***

Notre étude a cependant quelques limites. Nous pouvons ainsi regretter l'absence de groupe contrôle, non traités chirurgicalement. Ce groupe contrôle aurait permis de mettre en avant l'évolution naturelle de la maladie par rapport aux groupes opérés.

Une autre limite de notre étude est l'hétérogénéité des techniques de réalisation des ostéodensitométries pré-opératoire. Nous nous sommes efforcés de réaliser les ostéodensitométries pré et post-opératoire dans notre centre mais il a été régulièrement compliqué d'y réaliser les ostéodensitométries pré-opératoires, notamment en début de recueil de données. Les patients étaient souvent adressés pour une prise en charge chirurgicale d'une pHPT "modérée" découverte sur une déminéralisation osseuse, voire une ostéoporose, à l'ostéodensitométrie. L'ostéodensitométrie n'a dans ces cas-là pas été systématiquement renouvelée dans notre centre. En post-opératoire, par contre, l'essentiel des ostéodensitométries a été réalisé dans notre centre, mais cela pose également une limite d'interprétation entre les données pré et post-opératoires lorsqu'elles ne sont pas réalisées sur la même machine.

Les DMO n'étant pas toujours réalisées dans notre centre, elles n'ont pas été toutes réalisées de manière consensuelle. En effet, nous récoltions les données du rachis lombaire, des deux hanches, et du tiers inférieur du radius. De nombreuses données de ce dernier site de mesure n'ont pas été réalisées dans les centres d'ostéodensitométries extérieures entraînant de nombreuses pertes de données. Nous ne savons malheureusement pas le nombre exacte d'ostéodensitométrie réalisé à l'extérieur.

Finalement une des dernières limites de notre étude est l'absence de données sur les marqueurs de l'activité osseuse. En effet, de nombreuses études couplent maintenant les données de DMO avec l'évolution des marqueurs biochimiques d'activité osseuse (CTX et P1NP). Ces dosages ont été réalisés de manière systématique dans notre cohorte mais les résultats ne sont malheureusement pas tous disponibles pour pouvoir être intégrés dans ce travail. Ils seront cependant analysés durant le dernier semestre 2021 pour pouvoir compléter l'écriture de l'article.

## V) Conclusion

Les résultats de cette étude portant sur la cohorte prospective d'hyperparathyroïdie primaire CoHPT ont permis de confirmer l'amélioration significative de la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire, de la hanche gauche, du col fémoral et du tiers inférieur du radius. L'analyse en sous-groupe mets en évidence que la pHPT « modérée » a une amélioration plus modeste de la densité minérale osseuse en comparaison avec la pHPT classique. Cela nous a aussi permis de mettre en évidence que les patients « non guéris » à 6 mois présentaient une densité minérale osseuse plus haute en pré opératoire que les patients « guéris » et que malgré l'absence de guérison, la chirurgie était bénéfique dans ce groupe à tous les sites de mesure excepté au tiers inférieur du radius. Enfin, l'analyse univariée a permis de mettre en évidence l'importance d'un taux élevé de PTH préopératoire prédictif de l'amélioration de DMO à un an postopératoire.

L'ensemble de ces données sera rapidement complété par nos données à 3 ans et à 5 ans et par l'analyse des marqueurs de remodelage osseux, le CTX et le P1NP.

## VI) Bibliographies

1. Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 26 mai 1966;274(21):1174-82.
2. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Amy Liu I-L, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2013;98(3):1122-9.
3. Irvin GL, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the Operative Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism Over 34 Years. *Ann Surg.* mai 2004;239(5):704-11.
4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2018;14(2):115-25.
5. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack Jr BC. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mars 2013;77(3):318-22.
6. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh Q-Y, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 1 oct 2016;151(10):959.
7. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med.* 13 sept 2018;379(11):1050-9.
8. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2009;94(2):335-9.
9. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014;99(10):3561-9.
10. Applewhite MK, Schneider DF. Mild Primary Hyperparathyroidism: A Literature Review. *The Oncologist.* sept 2014;19(9):919-29.
11. Trébouet E, Bannani S, Wargny M, Leux C, Caillard C, Kraeber-Bodéré F, et al. Mild sporadic primary hyperparathyroidism: high rate of multiglandular disease is associated with lower surgical cure rate. *Langenbecks Arch Surg.* juin 2019;404(4):431-8.
12. Bannani S, Christou N, Guérin C, Hamy A, Sebag F, Mathonnet M, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and non-specific symptoms in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 5 févr 2018;105(3):223-9.
13. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2008;69(1):1-19.
14. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *N Engl J Med.* 21 oct 1999;341(17):1249-55.

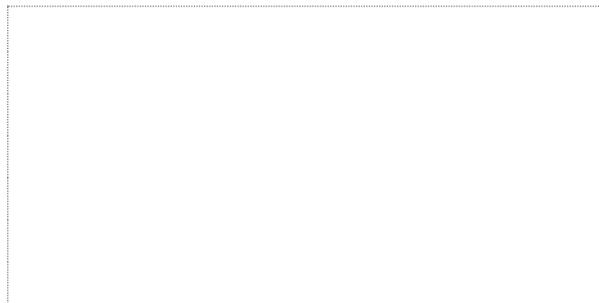
15. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 1 oct 1999;14(10):1700-7.
16. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2011;96(8):2377-85.
17. Hedbäck, Odén. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism: Death risk analysis in pHPT. *Eur J Clin Invest.* déc 1998;28(12):1011-8.
18. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The Association of Primary Hyperparathyroidism With Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* sept 2012;46(8):656-61.
19. Linos DA. Primary Hyperparathyroidism and Peptic Ulcer Disease. *Arch Surg.* 1 avr 1978;113(4):384.
20. Pepe J, Badiali D, Biviano I, Nofroni I, Romagnoli E, Cilli M, et al. The effect of parathyroidectomy on chronic constipation in patients affected by primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* nov 2013;31(6):690-4.
21. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery.* 1 févr 2007;141(2):153-60.
22. Garcia de la Torre N, Wass JAH, Turner HE. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr Relat Cancer.* juin 2003;309-22.
23. Murray SE, Pathak PR, Schaefer SC, Chen H, Sippel RS. Improvement of Sleep Disturbance and Insomnia Following Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* mars 2014;38(3):542-8.
24. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol.* août 2010;80(3):297-307.
25. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2005;90(1):135-41.
26. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2010;95(4):1653-62.
27. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? :20.
28. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2004;89(7):3319-25.
29. Pasieka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based Surgical Outcome Tool Demonstrating Alleviation of Symptoms following Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1 août 2002;26(8):942-9.
30. Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM. The Calcium-Sensing Receptor: A Window into the Physiology and Pathophysiology of Mineral Ion Metabolism. *Endocr Rev.* août 1996;17(4):289-307.

31. Morris HA, O'Loughlin PD, Anderson PH. Experimental Evidence for the Effects of Calcium and Vitamin D on Bone: A Review. *Nutrients*. 17 sept 2010;2(9):1026-35.
32. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways. *Physiol Rev*. janv 2012;92(1):131-55.
33. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Evaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose post-ménopausique: rapport d'un groupe d'étude de l'OMS. Genève; 1994. 139 p. (OMS, série de rapports techniques / Organisation Mondiale de la Santé).
34. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, Parisien M, Dempster DW. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 3 déc 2009;6(S2):S85-9.
35. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 1995;80(3):723-8.
36. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, Heickendorff L, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mai 2008;68(5):707-15.
37. Silverberg SJ, Shane E, Cruz L de la, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1989;4(3):283-91.
38. Chen Q, Kaji H, Iu M-F, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, et al. Effects of an Excess and a Deficiency of Endogenous Parathyroid Hormone on Volumetric Bone Mineral Density and Bone Geometry Determined by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Female Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2003;88(10):4655-8.
39. P V, Cl M, Vg F, Pm C, M B-T, L M. [Cohort study of fracture risk before and after surgery of primary hyperparathyroidism]. *Ugeskr Laeger*. 1 sept 2001;163(36):4875-8.
40. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Næssén T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med*. 1993;234(6):585-93.
41. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 1990;70(4):930-8.
42. Parisien M, Mellish RWE, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: Trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res*. 1992;7(8):913-20.
43. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, Liang X-G, Schnitzer M, Shen V, et al. On the Mechanism of Cancellous Bone Preservation in Postmenopausal Women with Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 1999;84(5):1562-6.
44. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesse I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone*. août 1999;25(2):237-44.

45. Brockstedt H, Christiansen P, Mosekilde L, Melsen F. Reconstruction of cortical bone remodeling in untreated primary hyperparathyroidism and following surgery. *Bone*. 1 janv 1995;16(1):109-17.
46. Christiansen P, Steiniche T, Mosekilde Le, Hesso I, Melsen F. Primary hyperparathyroidism: Changes in trabecular bone remodeling following surgical treatment—Evaluated by histomorphometric methods. *Bone*. 1 janv 1990;11(2):75-9.
47. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesso I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone*. 1 nov 1999;25(5):589-95.
48. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2004;89(11):5415-22.
49. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2007;92(5):1687-92.
50. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 août 2007;92(8):3114-21.
51. Bone Mineral Density Improvement After Successful Parathyroidectomy in Pre- and Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism - LUMACHI - 2007 - *Annals of the New York Academy of Sciences* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1402.012>
52. Short- and Long-Term Changes in Bone Mineral Density of the Lumbar Spine After Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism | SpringerLink [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-001-1142-7>
53. Lee D, Walker MD, Chen HY, Chabot JA, Lee JA, Kuo JH. Bone mineral density changes after parathyroidectomy are dependent on biochemical profile. *Surgery*. 1 janv 2019;165(1):107-13.
54. Koumakis E, Souberbielle J-C, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone Mineral Density Evolution After Successful Parathyroidectomy in Patients With Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2013;98(8):3213-20.
55. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, Godang K, Baranowski M, Pernow Y, et al. Effects of Parathyroidectomy Versus Observation on the Development of Vertebral Fractures in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2015;100(4):1359-67.
56. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study. *QJM Int J Med*. 1 juin 2011;104(6):513-21.
57. Leppla DC, Snyder W, Pak CY. Sequential changes in bone density before and after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Invest Radiol*. 1 nov 1982;17(6):604-6.

58. Larsson K, Lindh E, Lind L, Persson I, Ljunghall S. Increased fracture risk in hypercalcemia: Bone mineral content measured in hyperparathyroidism. *Acta Orthop Scand*. 1 janv 1989;60(3):268-70.
59. Chappard C, Houillier P, Paillard M. Bone status in primary hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine*. 1 avr 2001;68(2):112-9.
60. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005;257(1):6-17.
61. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesse I, Melsen F, Charles P, et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone*. juill 1997;21(1):93-9.
62. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in Bone Mineral Density with Age in Men and Women: A Longitudinal Study. *Osteoporos Int*. 1 févr 2002;13(2):105-12.
63. Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res*. 1992;7(6):625-32.
64. Zelissen PMJ, Croughs RJM, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of Glucocorticoid Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Addison Disease. *Ann Intern Med*. 1 févr 1994;120(3):207-10.
65. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 1 sept 2013;24(9):2493-8.
66. Qu Z, Yang F, Hong J, Wang W, Yan S. Parathyroid Hormone and Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2020;105(11):dgaa579.
67. Bandeira F, Cassibba S. Hyperparathyroidism and Bone Health. *Curr Rheumatol Rep*. 24 juin 2015;17(7):48.
68. Bergua C, Torregrosa J-V, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of Cinacalcet on Hypercalcemia and Bone Mineral Density in Renal Transplanted Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 15 août 2008;86(3):413-7.
69. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. juin 2011;39(3):283-7.
70. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone? *J Osteoporos*. 2012;2012:1-4.
71. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone Mineral Density Changes during the Menopause Transition in a Multiethnic Cohort of Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2008;93(3):861-8.
72. Hedlund LR, Gallagher JC. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res*. 1989;4(4):639-42.

**Vu, le Président du Jury,**



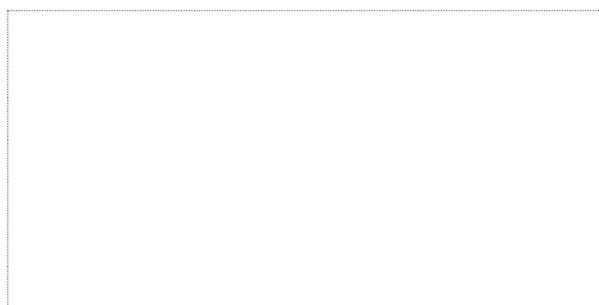
Pr Eric MIRALLIE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Dr Claire BLANCHARD

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** Evolution ostéodensitométrique à 1 an post-opératoire après parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primaire : résultats de la cohorte nantaise CoHPT.

---

## RESUME

- **Introduction** : L'hyperparathyroïdie primaire (pHPT) est définie par une hypercalcémie (Ca >2,6 mmol/L) associée à un taux inappropriée d'hormone parathyroïdienne (PTH). Depuis quelques années, le concept d'hyperparathyroïdie modérée a émergé dans la littérature. L'évolution ostéodensitométrique post-parathyroïdectomie est plutôt bien connue mais reste à étudier en fonction du profil biochimique. Nous avons donc étudié de manière prospective les modifications de la densité minérale osseuse (DMO), à 1 an post-opératoire, après parathyroïdectomie chez les patients atteints de pHPT en fonction de leurs profils biochimiques et de leurs guérisons biochimiques.

- **Matériels et méthodes** : CoHPT (Cohorte d'Hyperparathyroïdie primaire) est une cohorte prospective, non randomisée, mono centrique, descriptive évaluant la DMO avant et après parathyroïdectomie. Deux profils ont été établis en fonction de la calcémie pré opératoire : un groupe classique avec une calcémie corrigée > 2.85 mmol/L et un groupe « modéré » avec une calcémie corrigée ≤ 2.85 mmol/L. La DMO de tous les patients a été mesurée en pré opératoire et à un an post-opératoire à 4 sites de mesure (rachis lombaire, hanche gauche, col fémoral gauche et tiers inférieur du radius). La guérison biochimique était définie par une calcémie corrigée < à 2.60 mmol/L et une PTH < à 65 pg/ml.

- **Résultats** : 154 patients ont été inclus dans notre étude, parmi ces patients 20 (13%) présentaient un profil classique et 133 (87%) un profil « modéré ». A un an post opératoire, l'amélioration de la DMO était significative à l'ensemble des sites de mesure ( $p < 0.001$ ) sauf au tiers inférieur du radius ( $p = 0.075$ ), dans la population générale. La DMO était de meilleure qualité en pré-opératoire dans le groupe pHPT classique et l'amélioration plus importante dans ce même groupe par rapport au groupe pHPT « modérée ». Malgré l'absence de guérison biochimique, une amélioration, à un an post opératoire, était significative au niveau du rachis lombaire ( $p = 0.02$ ) et au niveau de la hanche gauche ( $p = 0.001$ ). En analyse univariée, la PTH ressortait comme le facteur prédictif principal d'amélioration de la DMO à un an post-opératoire.

- **Conclusion** : Les résultats de cette étude ont permis de confirmer l'amélioration significative de la DMO aux différents sites de mesure à un an post opératoire. L'analyse en sous-groupe a permis de mettre en évidence que la pHPT « modérée » a une amélioration plus modeste de la DMO en comparaison à la pHPT classique. Malgré l'absence de guérison, la chirurgie était bénéfique à tous les sites de mesure excepté au tiers inférieur du radius. Enfin, l'analyse univariée de nombreux paramètres a mis en évidence qu'un taux élevé de PTH préopératoire était associée à une amélioration plus importante de la DMO après chirurgie.

---

## MOTS-CLES

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE, HYPERPARATHYROÏDIE MODEREE, OSTEODENSITOMETRIE