
Qu'est-ce que l'introduction du dosage peropératoire de la PTH a changé dans les stratégies chirurgicales des hyperparathyroïdismes?

G GASPARRI*, M CAMANDONA*, G MENGOZZI**,
M RAGGIO*, M MULAS*, S VIGNA*, M DEI POLI*

*III° Chirurgie Générale, CHRU de Turin, Italie

**Laboratoire d'Analyses Cliniques, Ospedale Maggiore San
Giovanni Battista de la ville de Turin, Italie

Correspondance :

Prof. Guido Gasparri

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, III° Chirurgia Generale

Via Genova 3

10126 Torino Italie

guido.gasparri@unito.it

Résumé

Au début des années 1990 le dosage peropératoire de la Parathormone (PTH) (Nichols ou Future Diagnostics) est entré dans la routine des blocs opératoires. Cela a provoqué un changement profond dans l'attitude des chirurgiens.

Hyperparathyroïdisme primitif. Une diminution de 50% des valeurs initiales de la PTH est jugée satisfaisante pour affirmer la résolution définitive d'une pathologie parathyroïdienne. Toutefois, il existe, à notre avis, un problème d'interprétation des résultats, s'il s'agit d'une pathologie multiglandulaire. Dans notre expérience de 727 cas, nous avons observé 84 adénomes doubles (11,5%), 72 hyperplasies (9,9%) dont 18 hyperplasies familiales. Nous avons effectué un dosage peropératoire de la PTH dans 284 cas pendant les 5 dernières années. La diminution est optimale pour le bon résultat de l'intervention lorsqu'elle est au moins de 50% après 10 minutes, mais l'expérience clinique reste importante dans les cas difficiles et nous pensons, dans ces cas là, qu'une normalisation de la PTH est nécessaire pour être certain du bon résultat de l'intervention

Hyperparathyroïdisme secondaire (HPT II) et tertiaire (HPT III). Le dosage peropératoire de la PTH est également utile dans ces cas pour prévenir ou réduire les persistances et les récurrences. Le meilleur pourcentage de diminution de la PTH pour ne pas risquer d'erreurs est controversé. Une étude rétrospective a été faite sur 448 patients opérés de 1995 à 2003 (360 HPT II et 88 HPT III) : nous avons utilisé le dosage peropératoire de la PTH chez 241 patients. Nous pensons que celui-ci est sans doute utile pour prévenir une persistance de la maladie, non seulement dans les réinterventions, mais aussi au cours de l'intervention initiale. La diminution optimale devrait être de 81% pour l'HPT secondaire (dans les cas particulièrement difficiles avec plus de deux prélèvements 82%) tandis que pour l'HPT tertiaire une diminution de 50% est suffisante (dans les cas particulièrement complexes, il est nécessaire de considérer une diminution de 68%).

Mots clés : Parathormone / hyperparathyroïdisme

Abstract

Changes introduced by intra operative quick parathyroid hormone assay in the surgical management of hyperparathyroidism.

At the beginning of the 90's the quick intraoperative Parathormone assay (Nichols or Future Diagnostic) has entered as routine in the operative theaters. This has provoked a deep change in the behaviour of surgeons toward parathyroid pathology.

Primary HPT. A 50% fall of the initial values of PTH is judged satisfactory for the definitive resolution of a parathyroid pathology. However, according to our experience, in presence of a multiglandular disease, a problem of data interpretation exists. In our experience of 727 cases, we have observed 84 double adenomas (11.5%), 72 hyperplasias (9.9%), including 18 MEN. We performed a quick intraoperative PTH assay in 284 cases during the last 5 years. The cut-off is optimal for the good result of the intervention when it is at least 50% after 10 minutes of the removal of the adenoma, but clinical experience remains very important in difficult cases. In these cases, a normalization of the PTH is necessary to be certain of the good results of surgery.

Secondary and tertiary Hyperparathyroidism. The quick intraoperative PTH assay is also useful, in these cases, to prevent or to reduce the persistences and the recurrences of the disease. The best cut-off is still controversial. A retrospective study based on 448 patients operated on from 1995 to 2003 (360 HPT II and 88 HPT III) has been made : quick PTH assay was used in 241 patients. We think that it is useful to avoid a persistence of the disease, not only in the reoperations, but also during the first intervention. The optimal cut-off should be 81% for the secondary HPT (in the particularly difficult cases with more than two samples, 82%) while for the tertiary HPT a 50% fall is satisfactory (except in particularly complex cases where it is necessary to consider a 68% fall).

Key words : Parathormone (PTH) / Hyperparathyroidism (HPT)

Introduction

Au début des années 1990 le dosage peropératoire de la PTH (Nichols ou Future Diagnostics) est entré dans la routine des blocs opératoires. Cela a provoqué un changement profond dans l'attitude des chirurgiens envers la pathologie parathyroïdienne (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

En ce qui concerne l'HPT primitif, les résultats après une intervention exécutée selon les techniques traditionnelles (cervicotomie de 8-10 cm, exploration bilatérale du cou,

identification des 4 glandes, ablation de l'adénome et biopsie d'une glande apparemment normale) sont à considérer comme excellents: le pourcentage de succès immédiat, quand il s'agit d'un chirurgien expert en ce genre de pathologie, est de 99%. La présence d'une maladie multiglandulaire abaisse légèrement le bon niveau de ces résultats, surtout à longue échéance, en les réduisant à 93%. Malgré ces brillants résultats, les chirurgiens ont affiné de nouvelles techniques, surtout pour l'amélioration du diagnostic préopératoire (échographie,

scintigraphie) et l'utilisation de la PTH peropératoire: l'incision monolatérale, les techniques vidéoscopiques, vidéo assistées, radioguidées ou la minicervicotomie, exécutées également sous anesthésie locale, sont devenues la règle pour cette pathologie. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,16)

Matériel et méthodes

La procédure opérationnelle du dosage peropératoire de la PTH demande pour obtenir le résultat 12 minutes environ à partir du prélèvement sanguin. Les critères du prélèvement pour une interprétation correcte de tels résultats peuvent être résumés, à notre avis, en trois modalités différentes: une approche en deux temps (prélèvement à l'induction et 10 minutes après l'exérèse de l'adénome ou des glandes pathologiques), en 3 temps (un autre prélèvement juste avant l'exérèse) et enfin une approche séquentielle modulée selon les difficultés de l'intervention même.

La possibilité d'une variation individuelle de l'hémi-vie de la PTH et de la valeur restante dans la période d'observation nous portera ensuite à faire quelques considérations aussi bien sur la diminution optimale que sur les temps et la fréquence des prélèvements.

Dans le tableau 1 on peut clairement observer le rapport entre vrais et faux positifs et négatifs et les conséquentes sensibilité et spécificité de la méthode.

Pour mieux étudier ces données, nous faisons référence à l'expérience acquise de septembre 1999 à décembre 2003: il s'agit de 525 parathyroïdectomies exécutées avec dosage peropératoire rapide de la PTH, 284 effectuées pour HPT primaire (266 premières interventions, 18 réinterventions), 193 pour HPT secondaire (163 premières interventions, 30 réinterventions) et 48 pour HPT tertiaire, avec 6 réinterventions.

Hyperparathyroïdisme primitif Dans tous les cas une diminution de 50% des valeurs initiales de la PTH est retenue normalement suffisante pour la résolution définitive d'une pathologie parathyroïdienne. Nous exécutons un prélèvement à l'induction de l'anesthésie, rarement un second prélèvement, à notre avis facultatif, juste avant l'exérèse de l'adénome, un troisième prélèvement 10 minutes après son ablation. Si la diminution n'est pas de 50%, nous considérons opportun d'exécuter encore un prélèvement, une altération cinétique de l'élimination de la PTH étant possible.

Il existe, à notre avis, un problème d'interprétation des résultats, s'il s'agit d'une pathologie multiglandulaire. Quelle est la réelle incidence de cette forme d'HPT et qui sont les sujets qui peuvent être considérés à risque? L'incidence de l'hyperplasie et du double adénome varie entre 2,3 et 14,8% et entre 0 et 17,2% selon les différents auteurs. L'incidence augmente chez les femmes de plus de 60 ans. Dans notre étude qui regroupe 727 cas opérés depuis 1975, nous avons observé 84 adénomes doubles (11,5%), 72 hyperplasies (9,9%) dont 18 hyperplasies familiales.

Nous avons effectué un dosage peropératoire de la PTH dans 284 cas durant les 5 dernières années. La diminution est optimale et permet de considérer le résultat de l'intervention comme bon lorsqu'elle est au-dessous de 50% après 10 minutes, mais l'expérience clinique reste importante dans certains cas pour lesquels une normalisation de

la PTH est nécessaire pour être certain du bon résultat de l'intervention.

En réalité ce sont ces cas qui demandent une exploration complète de toutes les glandes, exploration qui, à notre avis, peut être pratiquée également à travers une cervicotomie médiane de 2 cm, ou, mais avec plus de difficultés, en utilisant une technique vidéo assistée. Est-il possible d'identifier ces patients avant l'intervention? La technique de scintigraphie préopératoire employée (la soustraction de deux images acquises simultanément ou la double phase, ce dernier avec, souvent, plusieurs images positives) et la possibilité d'effectuer une échographie cervicale en même temps, si possible pratiquée par le même opérateur, sont très importants, ainsi que l'âge (plus de 60 ans), le sexe, et enfin une anamnèse précise pour exclure une pathologie familiale.

On peut observer dans le tableau 2 la diminution de la PTH chez une patiente de 79 ans avec un double adénome qui n'avait pas été identifié par les examens préopératoires, dans le tableau 3, une patiente de 66 ans avec un double adénome supposé par la scintigraphie et dans le tableau 4 une patiente de 63 ans avec une pathologie multiglandulaire identifiée grâce à la scintigraphie et à l'échographie, mais avec une diminution de plus de 50% après l'exérèse des deux glandes de droite et avec une normalisation de la PTH après l'exérèse des glandes de gauche.

Hyperparathyroïdisme secondaire et tertiaire. Le but de ces observations a été de déterminer l'utilité du dosage peropératoire de la PTH également de ces cas, pour prévenir ou réduire les persistances et les récidives, ainsi que pour trouver le meilleur pourcentage de diminution de la PTH pour ne pas risquer d'erreurs.

Une étude rétrospective a été faite sur deux groupes de patients opérés de 1995 à 2003. Dans le premier groupe (janvier 1995 - octobre 1999) 207 patients (167 HPT II et 40 HPT III) furent opérés sans dosage peropératoire de la PTH; dans la période de novembre 1999 à décembre 2003, 241 patients, (193 HPT II et 48 HPT III) furent opérés utilisant le dosage peropératoire de la PTH.

Résultats

Dans le premier groupe le pourcentage de succès dans l'HPT secondaire fut de 93,8% contre 97,4% pour le deuxième groupe et de 91,7% contre 97,9% pour l'HPT tertiaire. En cas de réinterventions le pourcentage de succès fut de 72,7% contre 86,2% (résultat considéré à trois mois de l'intervention), (Tableau 5).

Comme on peut observer dans le tableau 6, pour obtenir une spécificité de 100% (sans faux positifs) et néanmoins être sûrs du succès de l'intervention, la diminution doit être de 81%, et, dans les cas difficiles dans lesquels plus de 2 prélèvements ont été effectués, de 82%.

Pour ce qui concerne l'HPT tertiaire, dans les cas avec deux prélèvements, la diminution peut être considérée comme satisfaisante à une valeur de 50%, mais si l'on est dans la situation de plus de deux prélèvements, elle doit être revue à 68%.

Les pourcentages de diminution sont à considérer également lors des réinterventions.

Conclusion

Pour l'HPT primaire il est très important d'avoir une éva-

	Baisse PTH > 50%	Calcémie et/ou PTH
Vrai positif	+	normal
Vrai négatif	-	Hyper
Faux positif	+	Hyper
Faux négatif	-	normal

Tableau 1. Rapport entre vrais et faux positifs et négatifs et les conséquences sensibilité et spécificité
 Sensibilité = VP/ VP + FN
 Spécificité = VN/ VN + FP

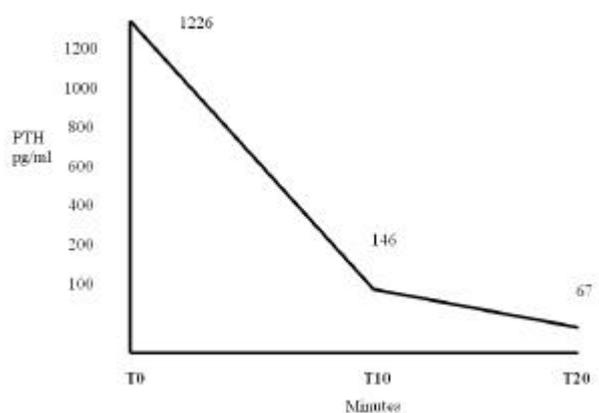


Tableau 2. M. Pierina, 79 ans. Diminution de la PTH après l'exérèse de la première glande de 1226 à 146 (plus de 50%). Normalisation de la PTH après l'exérèse de la deuxième glande

	1995-1999	1999-2003
patients opérés	207	241
HPT secondaire	93,8%	97,4%
HPT tertiaire	91,7%	97,9%
Réinterventions	72,7%	86,2%

Tableau 5. Pourcentage de succès dans l'HPT secondaire et tertiaire sans et avec le dosage peropératoire de la PTH (résultats considérés à trois mois de l'intervention).

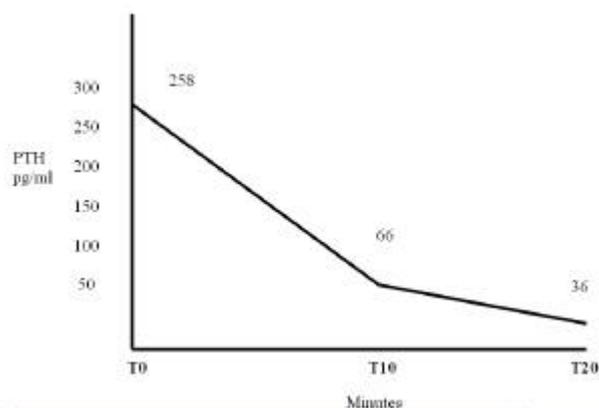


Tableau 3. S. Antonia, 66 ans. Diminution de la PTH après l'exérèse de la première glande: de 258 à 66 (plus de 50%). Normalisation de la PTH après l'exérèse de la deuxième glande.

Tableau 6. Pourcentage de chute optimale pour l'HPT secondaire et tertiaire. Pour obtenir une spécificité de 100% (sans faux positifs) et néanmoins être surs du bon succès de l'intervention, la chute doit être de 81% et dans les cas difficiles de 82% pour l'HPT secondaire et 50% jusqu'à 68% pour l'HPT tertiaire.

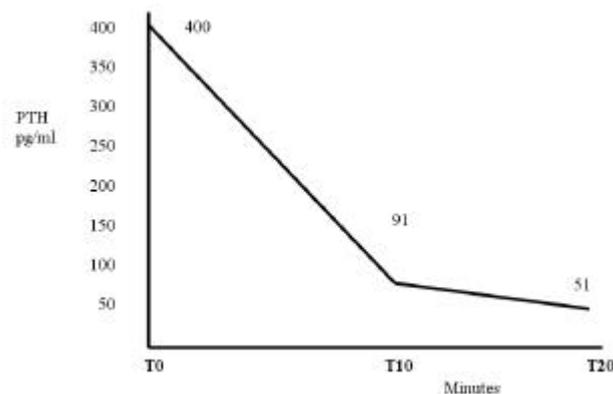


Tableau 4. L. Maria Teresa, 63 ans. Diminution de la PTH après l'exérèse des deux glandes de droite de 400 à 91 (plus de 50%). Normalisation de la PTH après l'exérèse des glandes de gauche (51 pg/ml).

			Sensi- bilité %	Speci- ficité %	V P	V N	F P	F N
HPT II	t_0-t_{10}	Chute 50%	96.2	66.7	151	4	2	6
		Chute 75%	68.8	83.3	108	5	1	49
		Chute 81%	42.0	100	66	6	0	91
séquentiel		Chute 50%	99.4	50	156	3	3	1
		Chute 75%	77.1	83.3	121	5	1	36
		Chute 82%	43.9	100	69	6	0	88
HPT III	t_0-t_{10}	Chute 50%	85.0	100	34	2	0	6
		Chute 68%	70.0	100	28	2	0	12
		Chute 50%	90.0	50.0	37	1	1	3
séquentiel		Chute 68%	83.0	100	33	2	0	7

luation préopératoire précise pour décider de la technique chirurgicale à suivre en cas de suspicion de maladie multiglandulaire : dans ces cas l'examen histologique peropératoire est important. Une diminution de 50% est à considérer comme optimale dans les cas avec deux prélèvements.

Dans les cas d'HPT secondaire et tertiaire, le PTH peropératoire est sans doute utile pour vérifier l'exérèse du tissu parathyroïdien hyperplasique et peut améliorer, en même temps, les résultats à trois mois de l'intervention, mais la diminution doit être d'au moins 81%. Le dosage peropératoire de la PTH a une valeur prédictive de la persistance de la maladie. Sur les résultats à long terme, d'autres facteurs sont certainement à considérer. (17-18) Pour ce qui concerne les réinterventions, le dosage peropératoire de la PTH est indispensable à la bonne réussite de l'intervention.

Références

1. Irvin G.L., Deriso G.T., A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am. J. Surg.* 1994; 168: 466-8.
2. Garner S.C., Leight G.S. Initial experience with intraoperative PTH determination in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1132-7.
3. Weber C.J., Ritchie J.C. Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration. *Surgery* 1999; 126: 1139-44
4. Clary B.M., Garner S.C., Leight G.S.: Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 122: 1034-8.
5. Bieglmayer C., Prager G., Niederle B. Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1731-8.
6. Lokey J., Pattou F., Mondragon-Sanchez A., Minuto M., Mullineris B., Proye C.A.G.: Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism: a consecutive series of 80 patients. *Surgery* 2000; 128: 1029-34.
7. Mengozzi G., Baldi C., Aimò G., Gasparri G.: Optimizing efficacy of quick parathyroid hormone determination in the operative theatre. *Int.Biol. Markers* 2000; 15: 153-60.
8. Carty S.E., Worsey J., Virji M.A., Brown M.L., Watson C.G. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT Tc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay *Surgery* 1997; 122: 1107-14.
9. Hindié E., de Labriolle-Vylet C., Mellièrè D., Jeanguillaume C., Urena P., Perlemuter L., Askienazy S. La scintigraphie parathyroïdienne et ses indications actuelles *Rev. Rhum.* 2002; 69: 30-9.
10. Gagner M. Endoscopic parathyroidectomy *Br. J. Surg.* 1996; 83: 875.
11. Henry J.F., Defechereux T., Gramatica L., De Boissezon C. Parathyroidectomies vidéo assistées par abord latéro-cervical *Ann. Chir.* 1999; 53: 302-6.
12. Miccoli P., Bendinelli C., Berti P., Vignali E., Pinchera A. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study *Surgery* 1999; 126: 1117-22.
13. Prager G., Passler Ch., Scheuba Ch., Udelsman R., Gasparri G., Niederle B., Minimally invasive open parathyroidectomy *Acta Chir. Austriaca* 1999; 31: 221-6.
14. Lokey J., Mondragon-Sanchez A., Salazar Navarro F., Pattou F., Carnaille B., Huglo D., Proye C. Chirurgie radioguidée de l'hyperparathyroïdie primaire. Expérience de 75 observations *Ann. Chir.* 2001; 126: 535-40.
15. Cougard P., Goudet P., Osmak L. The use of videocervicoscopy in the surgical treatment of hyperparathyroidism. Preliminary results on a 19-patients series *Ann. Chir.* 1998; 52: 885-9.
16. Chapuis Y., Fulla Y., Bonnichon P., Tarla E., Abboud B., Pitre J., Richard B. Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism *World j. Surg.* 1996; 20: 835-40.
17. Rothmund M., Wagner P.K., Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. A randomised trial *World J. Surg.* 1991; 15: 745-50.
18. Gasparri G., Camandona M., Abbona G.C., Papotti M., Jeantet A., Radice E., Mullineris B., Dei Poli M. Secondary and tertiary Hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Annals of Surgery* 2001 ; 233 : 65-9.