

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2012

N°034

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en **Chirurgie Générale**

Claire BLANCHARD-LOUIS

Née le 04 septembre 1982 à Sedan (08)

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2012

**Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans
l'hyperparathyroïdie primaire modérée. Etude prospective,
multicentrique, non randomisée, avant et après chirurgie.
Résultats à un an**

Président : Monsieur le Professeur E. MIRALLIE

Directeur de thèse : Madame le Docteur C. CAILLARD

Membres du jury : Monsieur le Professeur P.A LEHUR

Madame le Professeur F. BODERE

Monsieur le Professeur B. CARIOU

I. MISE AU POINT	7
1. Définition	7
2. Epidémiologie	7
3. Physiopathologie	8
4. Symptômes	9
a) Atteinte rénale	10
b) Atteinte osseuse	10
c) Atteinte cardiaque	10
d) Atteinte gastro-intestinale	10
5. Diagnostic positif	11
6. Diagnostic différentiel	12
7. Localisation	13
8. Anatomopathologie	15
9. Prise en charge thérapeutique	17
a) Traitement médical	17
b) Traitement chirurgical	19
10. Evolution	21
11. Objectif de l'étude	23
II. MATERIEL ET METHODES	25
1. Critères d'inclusion	26
2. Critères de non inclusion	27
3. Déroulement de l'étude	28
4. Questionnaire « symptômes non spécifiques » dans l'hyperparathyroïdie primaire (Annexe)	28
5. Score SF-36v2 (Annexe)	29
6. Taille de l'échantillon et modalités de l'étude	30

7. Visite d'inclusion	31
8. Intervention chirurgicale	32
9. Suivi à 3 mois post-opératoire	32
10. Suivi à 6 mois post-opératoire	32
11. Suivi à 12 mois post-opératoire	33
12. Consultations intermédiaires	33
13. Création d'un score	34
14. Tests statistiques	35
15. Lieu d'analyse et logiciels	35
III. RESULTATS	36
1. Démographie	36
2. Critères du NIH	36
3. Signes cliniques préopératoires	37
4. Biologie préopératoire	37
5. Localisation préopératoire	38
6. Prise en charge chirurgicale	38
7. Anatomopathologie	38
8. Concordance localisation préopératoire et constatation peropératoire	38
9. Evolution des données biologiques	39
10. Score SF-36v2 (Tableau 5-Figure 2)	43
a) Comparaison du score SF-36v2 en préopératoire et au 3 ^{ème} mois post-opératoire	43
b) Comparaison du score SF-36v2 en préopératoire et au 6 ^{ème} mois post-opératoire	43
c) Comparaison du score SF-36v2 en préopératoire et au 12 ^{ème} mois post-opératoire	43

11. Symptômes non spécifiques (Tableau 6-Figure 3)	46
a) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 3 ^{ème} mois postopératoire	46
b) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 6 ^{ème} mois postopératoire	46
c) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 12 ^{ème} mois postopératoire	47
12. Analyse en sous-groupes	50
a) En fonction de la calcémie (< ou ≥ à 2.6 mmol/L) préopératoire	50
b) En fonction de la parathormonémie (< ou ≥ à 92.70 pg/L (médiane préopératoire))	55
c) En fonction de l'âge (< ou ≥ 70 ans)	59
13. Score	63
IV. DISCUSSION	69
V. CONCLUSION	83
VI. ANNEXES	84
VII. BIBLIOGRAPHIE	102

Abréviations

Ca : Calcémie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DMO : Densité minérale osseuse

DS : Deviation Standard

HPT : Hyperparathyroïdie

HPTI : Hyperparathyroïdie primaire

HTA : Hypertension artérielle

NIH : The National Institute of Health

NR : Non renseigné

Ph : Phosphorémie

PTH : Parathormone

PTH-rp : Parathormone related peptide

Score SF-36 : PF : physical functioning

RP : role physical

BP : bodily pain

GH : general health

VT : vitality

SF : social functioning

RE : role emotional

MH : mental health

PCS : physical component summary

MCS : mental component summary

SFE : Société Française d'Endocrinologie

TSH : thyroïdostimuline

VPP : Valeur prédictive positive

I. MISE AU POINT

1. Définition

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTI) est due à une hypersécrétion excessive et inappropriée de parathormone (PTH), par une ou plusieurs glandes parathyroïdes pathologiques, qui entraîne une hypercalcémie, associée à une hypercalciurie et une hypophosphorémie. Dans certains cas, l'hyperparathyroïdie peut être normocalcémique, notamment en cas de déficit en vitamine D, d'hypoalbuminémie ou d'hyperhydratation.

L'HPTI est considérée comme modérée chez des patients cliniquement asymptomatiques qui ne présentent pas les critères du National Institutes of Health (NIH) 2002 ou 2009 :

- calcémie inférieure à 2.85mmol/L,
- calciurie inférieure à 10mmol/24h,
- diminution de la clairance de la créatinine de 10%,
- réduction de la densité minérale osseuse (DMO) de 2.5 DS et
- âge inférieur à 50 ans (1–3).

2. Épidémiologie

C'est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle de 25 pour 100.000 habitants. Elle touche environ 2 à 3 femmes sur 1000, et un homme sur 1000. Elle affecte préférentiellement la femme ménopausée, avec un âge moyen de 55 ans lors du diagnostic. Dans la plupart des cas, il s'agit de formes sporadiques (80%). Les formes familiales (20%) sont essentiellement retrouvées dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type I (4,5). Les autres sont des mutations du gène HRPT2, qui entraîne une hyperparathyroïdie associée à une tumeur

ossifiante de la mâchoire. C'est la 3^{ème} endocrinopathie en terme de prévalence après le diabète sucré et les pathologies thyroïdiennes.

On constate depuis une dizaine d'années une augmentation des diagnostics des d'HPTI pauci ou asymptomatiques car les dosages de calcémie sont maintenant réalisés en routine, notamment dans le bilan préopératoire d'une thyroïdectomie. Quatre-vingt pour cent des patients sont asymptomatiques (6,7).

3. Physiopathologie

La glande parathyroïde joue un rôle pour maintenir le taux de calcium extracellulaire à sa valeur normale. Une diminution du calcium extracellulaire, détectée par les récepteurs présents sur les cellules parathyroïdiennes (Ca sensing receptor), entraîne une rapide élévation de la sécrétion de PTH par ces cellules. La PTH agit sur les tissus cibles par l'intermédiaire de la protéine G couplée au récepteur de la PTH, pour augmenter la réabsorption tubulaire distale du calcium au niveau du rein et stimule le relargage de calcium de l'os. La PTH stimule aussi la synthèse de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium (8) (Schéma 1).

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, il existe une anomalie d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes. Une ou plusieurs cellules parathyroïdiennes prennent le contrôle de l'homéostasie du calcium et élèvent le calcium extracellulaire. D'autre part, l'hyperplasie du tissu parathyroïdien pathologique contribue aussi à une hypersécrétion de PTH. Il se développe donc une résistance au calcium extracellulaire au niveau des glandes pathologiques. Cette résistance résulte au moins pour une part de la diminution de l'expression des récepteurs au calcium extracellulaire qui se trouvent sur les cellules parathyroïdiennes (9).

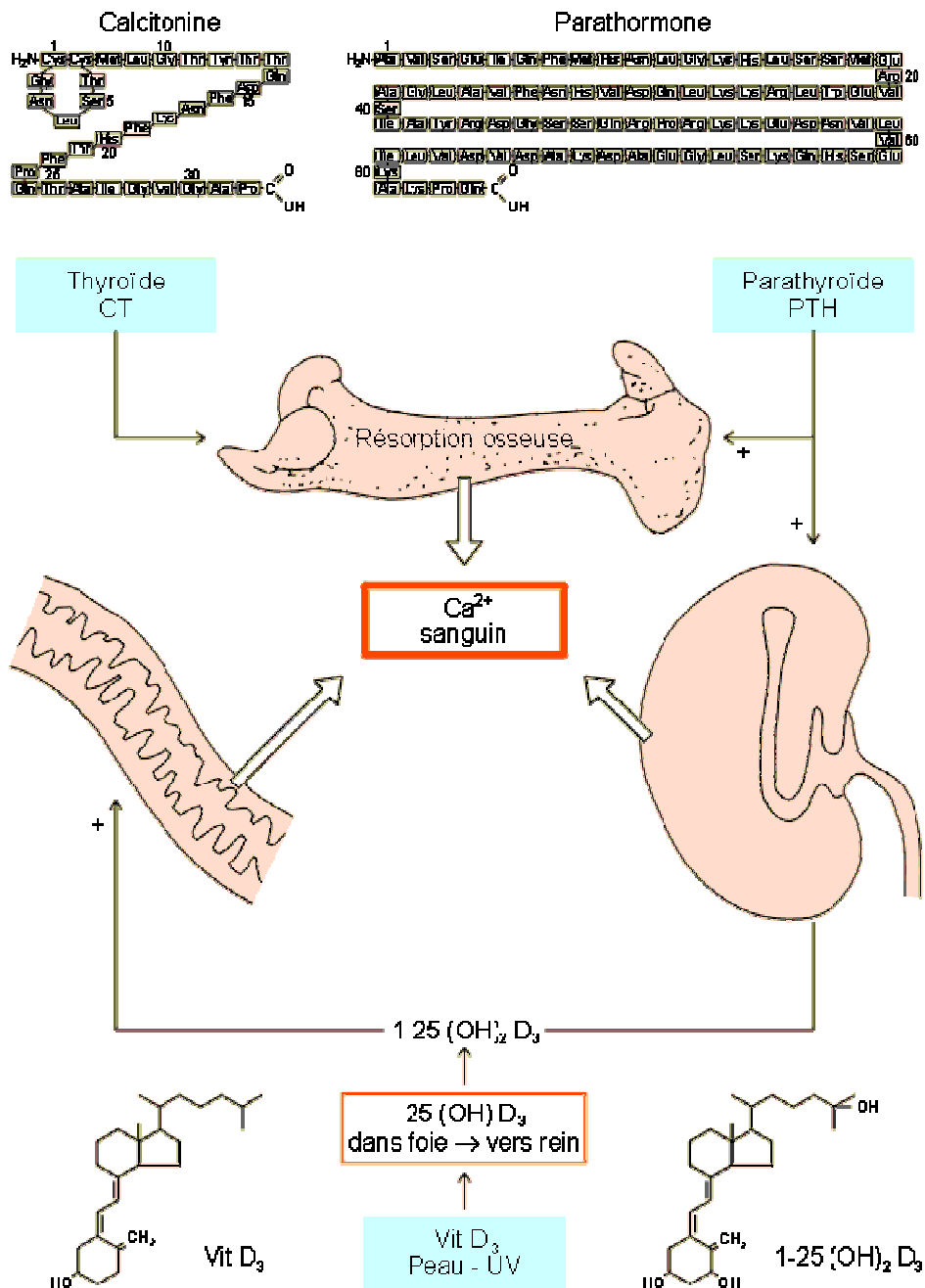


Schéma 1 : Physiologie de la régulation de la calcémie extracellulaire

4. Symptômes

Dans l'HPTI primaire classique, les symptômes principalement décrits sont les suivants (10,11).

a) Atteinte rénale

Les manifestations rénales sont surtout représentées par des lithiases rénales et de façon plus anecdotique par la néphrocalcinose. Les lithiases rénales sont liées à l'hypercalcémie qui entraîne une augmentation du calcium filtré dans le glomérule et donc une hypercalciurie.

b) Atteinte osseuse

Les atteintes du squelette (ostéoporose, osteitis fibrosa cystica) sont liées notamment aux propriétés cataboliques de la PTH sur l'os cortical, notamment au niveau du poignet, et à l'épargne des sites spongieux comme le rachis. La physiopathologie est probablement liée à un turn-over osseux augmenté avec un renforcement de la résorption osseuse et de la formation osseuse. Il existe d'ailleurs un risque fracturaire qui est indépendant du taux de calcium sérique. Il existe classiquement aussi des atteintes articulaires.

c) Atteinte cardiaque

Les atteintes cardiaques sont surtout marquées par un allongement du QT, une arythmie, une hypertension artérielle. Il existe une augmentation du risque de décès prématuré par cause cardio-vasculaire. L'hypercalcémie est associée à une hypertension, une hypertrophie du ventricule gauche (dans plus de 80% des cas) et des calcifications du myocarde, des valves cardiaques (chez 40% des patients) et des artères coronaires (12). La parathormone a un effet chronotrope positif direct et des effets inotropes indirects sur le cœur. Le taux de PTH sera directement corrélé au risque cardio-vasculaire (13). L'incidence des infarctus du myocarde serait augmentée dans l'hyperparathyroïdie primaire avec un risque relatif de 2,5 dans les dix ans avant la chirurgie.

d) Atteinte gastro-intestinale

Les atteintes digestives spécifiques sont moins présentes en comparaison aux autres signes. Ces atteintes sont : l'ulcère et la pancréatite.

Dans l'HPTI modérée, ces signes ne sont pas présents. Par contre on retrouve comme pour l'HPTI classique des symptômes non spécifiques : neuropsychiques (asthénie, troubles de l'humeur, anxiété, dépression, irritabilité, troubles de la mémoire, céphalées), digestifs (nausées, constipation, douleurs abdominales),...(10,14).

5. Diagnostic positif

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est biologique : il existe une hypercalcémie associée à une augmentation de la sécrétion de PTH. L'hypercalcémie doit être contrôlée à deux reprises, car il existe de nombreux faux positifs (15). De plus, le taux de calcium sanguin peut être fluctuant, surtout au début de la maladie. Dans certains cas, l'hyperparathyroïdie peut être normocalcémique, notamment en cas de déficit en vitamine D, d'hypoalbuminémie, ou d'hyperhydratation. En effet, il existe de plus en plus d'hyperparathyroïdie découverte au stade initial de la maladie sans hypercalcémie (16). Il n'existe aucune corrélation entre le degré de l'hypercalcémie et la symptomatologie clinique (17).

Le dosage de la PTH se fait par immunoradiométrie ou immunochimie. Il mesure la PTH intacte (1-84). Ce test, décrit en 1987, utilise 2 sites d'anticorps, et est beaucoup plus sensible que les précédents. Il est aussi plus spécifique de l'HPT primaire chez les patients présentant une hypercalcémie (18). Le dosage de calcium sérique et de la PTH sont les méthodes les plus sensibles pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire (19). On retrouve aussi classiquement une hypophosphorémie : la phosphorémie est basse dans 50% des cas et à la limite inférieure de la normale dans 40% des cas (20). Il existe par ailleurs une tendance à l'hypercalciurie. La 25 hydroxy vitamine D tend à être diminuée, alors que la 1,25 dihydroxy vitamine D tend à être augmentée (21). En raison de l'augmentation du turn-over osseux, il existe une augmentation des phosphatases alcalines osseuses.

Dans l'HPTI modérée, l'hypercalcémie est comprise entre 2.6 et 2.85 mmol/L.

6. 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'insuffisance rénale chronique, 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) (10). On peut donc facilement redresser le diagnostic.

7. Localisation

L'imagerie est indispensable à la localisation de la ou les glandes pathologiques. Deux examens sont habituellement utilisés : l'échographie cervicale (image1) et la scintigraphie au MIBI (image 2) (22). La sensibilité de l'échographie est de 56% mais a l'avantage d'identifier les lésions thyroïdiennes associées. La sensibilité de la scintigraphie au MIBI est de 85%. Cette sensibilité peut aller jusqu'à 92% quand la scintigraphie est couplée à des techniques de soustraction et lorsque la PTH est élevée, comme l'a montré l'étude d'Ansquer et al (23).

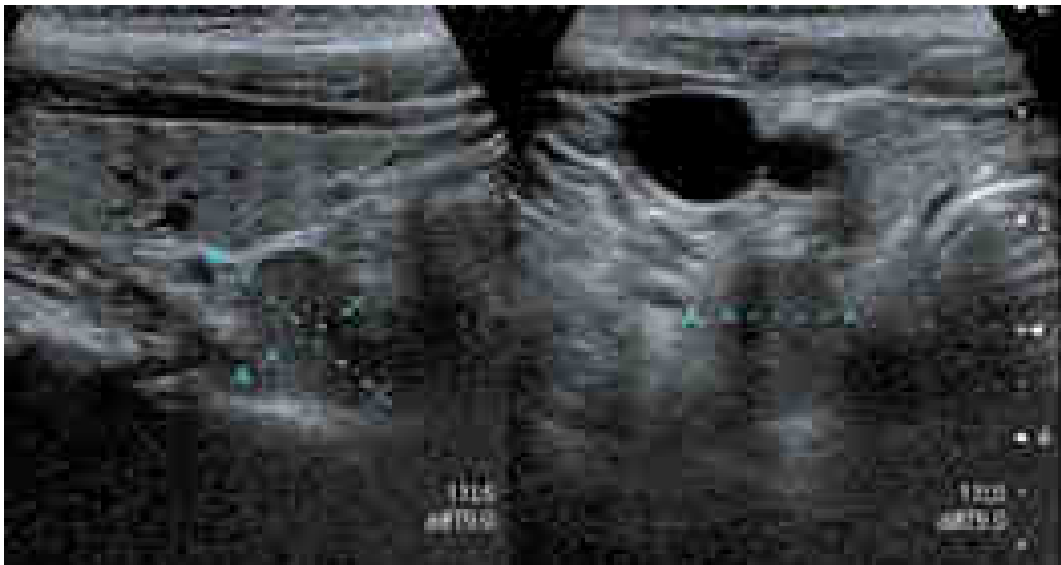


Image 1 : Echographie visualisant un adénome

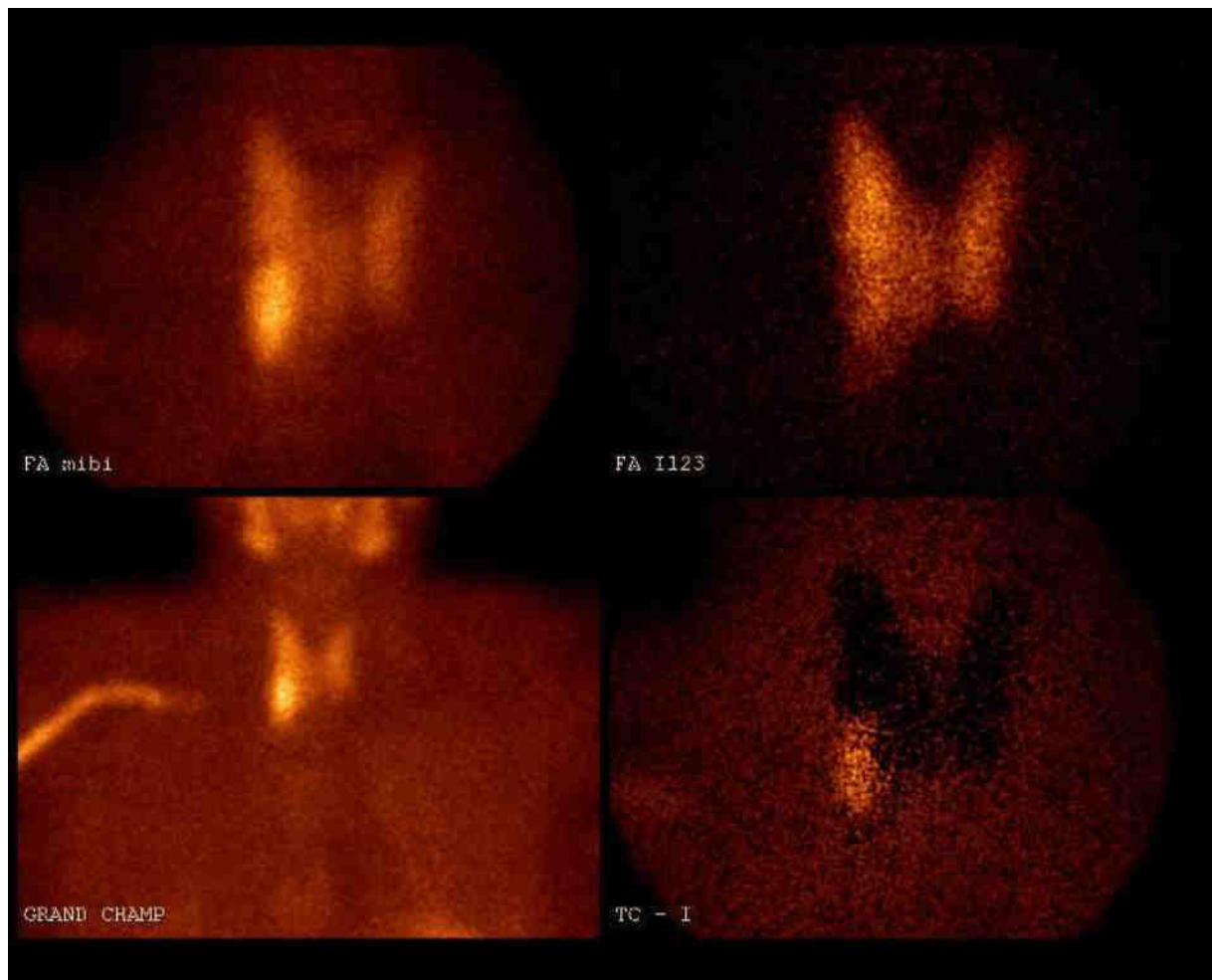


Image 2 : Scintigraphie MIBI visualisant un adénome inférieur droit

8. Anatomopathologie

Les étiologies à l'origine de l'hyperparathyroïdie primaire sont l'adénome (80 à 85%), l'hyperplasie (15 à 20%), résultant de l'hyperfonction de plusieurs glandes parathyroïdes, et le carcinome parathyroïdien (environ 1%). Ce dernier est souvent de diagnostic difficile. Il faut toujours rechercher des extensions locales, des embols vasculaires ou des lésions métastatiques. L'hypercalcémie est en général majeure (supérieure à 3 mmol/l), associée à une PTH très élevée (22). L'hyperparathyroïdie due à un adénome ne concerne habituellement qu'une seule glande pathologique alors que l'hyperplasie est une atteinte multiglandulaire (images 3 et 4).



Image 3 : Adénome parathyroïdien

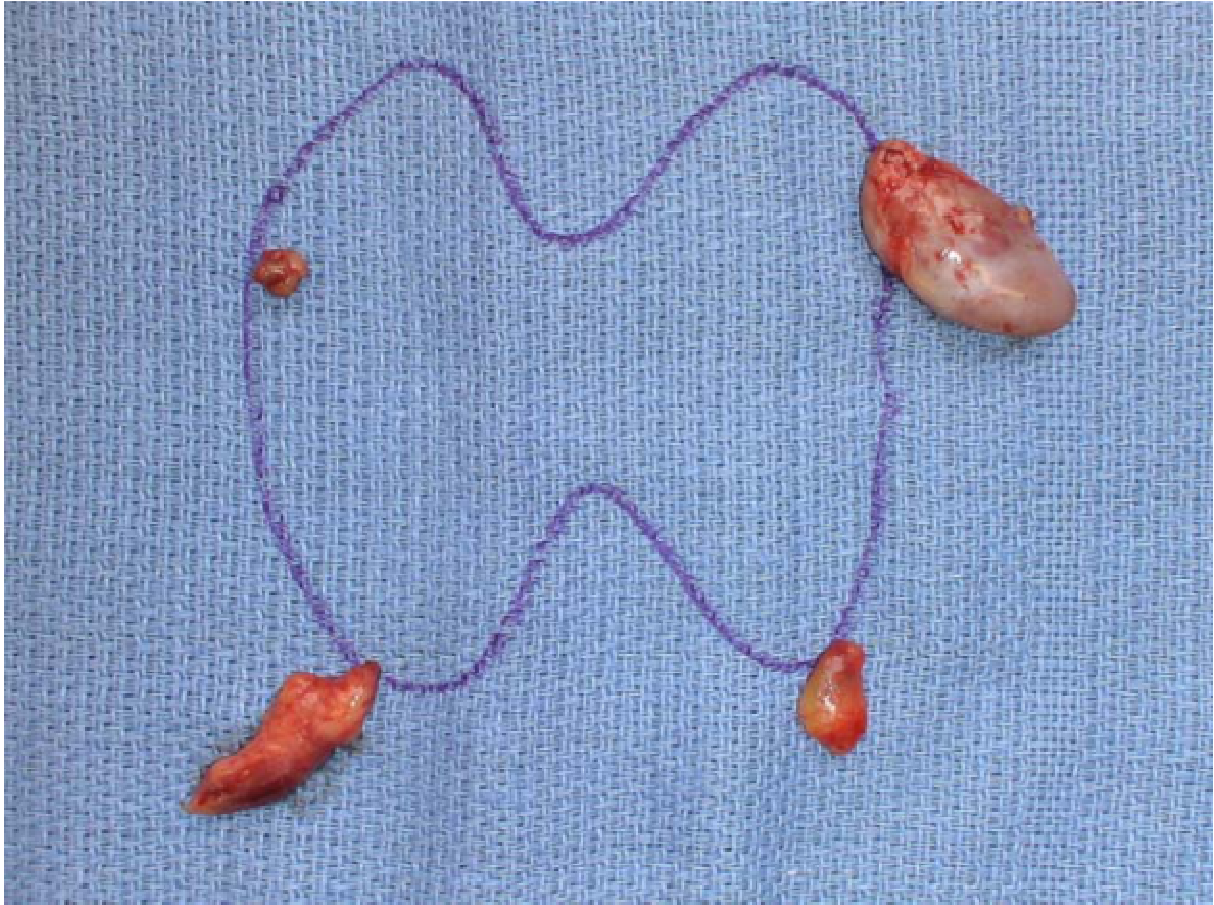


Image 4 : Hyperplasie parathyroïdienne

9. Prise en charge thérapeutique

a) Traitement médical

Chez environ 50% des patients, il n'existe pas de critères opératoires formels (24) :

- patients asymptomatiques
- âge > 50 ans
- diminution de moins de 30% de la clairance de la créatinine
- calcémie inférieure à 0.25 mmol/L au-delà de la norme supérieure du laboratoire
- Tscore > -2.5 DS
- surveillance médicale possible.

Les patients peuvent donc être surveillés médicalement selon les recommandations de la société française d'endocrinologie (25) : mesure de la calcémie et de l'albuminémie tous les 6 mois, densité minérale osseuse (DMO) tous les 2-3 ans à adapter en fonction de la progression ou non de la maladie et mesure annuelle de la créatinine.

L'apparition de symptômes rénaux, osseux, gastro intestinaux, de troubles de l'humeur ou du comportement, d'un déficit neuromusculaire et d'une hypertension artérielle doit être recherchée à chaque consultation. Les mesures de la calcémie, de la créatininémie et de la calciurie des 24 heures sont nécessaires. De surcroît, il est nécessaire d'éviter les situations pouvant aboutir à une augmentation de la calcémie (immobilisation, déshydratation extracellulaire, y compris celle induite par les diurétiques, consommation de vitamine D à dose pharmacologique). Les patients doivent avoir une bonne hydratation, un apport normal de calcium et une activité physique régulière. De plus, les patients ne doivent pas être carencés en vitamine D.

Actuellement, il n'existe pas de traitement médical spécifique de l'HPTI. Aucun traitement au long cours n'est donné dans l'HPT modérée. Cependant, l'opothérapie oestroprogestative est recommandée chez les patientes ménopausées. Un travail récent a évalué l'administration de 0.625mg d'oestrogènes conjugués avec 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone par jour versus un placebo. Il existait avec la prise d'oestroprogestatif un bénéfice important en terme de densité osseuse au niveau du rachis (+7.5%), du col fémoral (7.4%) et du trochanter (+8.6%) (26).

En revanche, des médicaments tels que la calcitonine ou les diphosphonates, efficaces dans le traitement des hypercalcémies aiguës, n'ont que peu d'intérêt et d'efficacité dans le traitement au long cours de l'HPTI. De nombreuses études ont quand même mise en évidence un intérêt dans l'administration d'alendronate 5mg per os versus un placebo avec une amélioration de la densité osseuse à 2 ans (27).

Le traitement par calcimimétiques est aussi en cours d'évaluation (28,29). Il permet d'augmenter la sensibilité du récepteur au calcium et donc de diminuer la calcémie. Mais ce traitement ne permet pas de guérir de l'HPTI et nous ignorons ces effets sur les symptômes spécifiques ou non de la maladie. Une récente étude comparant la chirurgie versus le traitement par calcimimétiques chez les patients atteints d'HPTI montre un bénéfice plus important de la chirurgie avec normalisation de la calcémie, de la parathormonémie et une amélioration de la DMO au niveau de l'os cortical, à un an. Mais cette étude ne comporte que 17 patients dans chaque bras. Celle-ci est donc à compléter par d'autres études (30)

Enfin, on peut proposer l'alcoolisation des glandes parathyroïdes à l'éthanol par ponction percutanée. Cette technique rapporte de bons résultats (31). Mais elle est à préférer pour des patients fragiles. De plus, il faut le plus souvent réintervenir, dû au fort taux de récurrence (65%). Enfin, cette technique est à risque de paralysie récurrentielle.

b) Traitement chirurgical

1) Indications

Le seul traitement définitif de l'hyperparathyroïdie primaire est la résection chirurgicale de la ou les glandes pathologiques. Elle permet d'obtenir la guérison dans environ 97% des cas.

En 2002, le NIH a publié une conférence de consensus définissant les critères opératoires dans l'HPTI (3), ceux-ci ont été revus en 2009 (1).

Ceux-ci sont :

- patients symptomatiques (lithiases rénales, atteintes gastro-intestinales,...)
- calcémie > 0.25mmol/L (10mg) au-dessus de la norme supérieure du laboratoire.
- diminution de la clairance de la créatinine de 30% par rapport à la population du même âge
- diminution de la densité osseuse de 2 déviations standards (DS) par rapport à la population témoin du même âge
- patients de moins de 50 ans
- surveillance impossible

En 2006, la Société Française d'Endocrinologie (SFE) a publié les résultats d'une conférence de consensus sur l'HPT I asymptomatique (25). Les indications opératoires formelles sont élargies par rapport aux critères du NIH 2002 puisque la calcémie à partir de laquelle l'intervention est préconisée est de 2.75 mmol/L. Les autres critères étaient identiques à ceux du NIH 2002 à l'exception de la densité osseuse qui doit être < 2.5 DS. Toutefois les experts « recommandent une chirurgie en première intention si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général «précaire » chez tous les patients atteints d'HPTI. En effet, environ 25% des patients non opérés développent une indication chirurgicale dans les 10 ans lors de leur suivi médical (32).

2) Techniques

Le traitement chirurgical se fait classiquement par cervicotomie basse avec dissection des 4 glandes parathyroïdes, qui sont localisées à la face postérieure des lobes thyroïdiens, à proximité des nerfs récurrents laryngés inférieurs. La ou les glandes pathologiques se différencient des autres par sa taille et sa couleur.

Une voie d'abord latéralisée (cervicotomie ou cervicoscopie) peut être proposée pour ne disséquer qu'une ou deux glandes homolatérales ce qui permettrait de diminuer la morbidité, notamment en cas de reprise chirurgicale (33). Une approche ciblée nécessite d'avoir une imagerie concordante entre l'échographie et la scintigraphie (34). Certains chirurgiens utilisent des techniques mini invasives de vidéoscopie. Il s'agit d'une technique mini-invasive assisté d'une vidéo (35). La localisation préopératoire est aussi nécessaire chez les patients ayant déjà eu une chirurgie cervicale.

En général, l'intervention est réalisée sous anesthésie générale, mais on peut proposer une anesthésie locale, notamment dans les voies latéralisées. D'autres équipes utilisent même l'hypnose associée à une anesthésie locale pour diminuer les douleurs post-opératoires (36). L'hypnose permet d'éviter une anesthésie générale chez les patients fragiles.

En peropératoire, le chirurgien peut aussi s'aider des dosages de la PTH car sa demi-vie est de 3-4 minutes : le succès de l'exérèse peut ainsi être confirmé en peropératoire. Cette technique est utilisée depuis 1996 (protocole de Miami) (37) :

- diminution >50% de la PTH à 10 minutes après l'ablation de la glande
- normalisation du taux de PTH en postopératoire

Une diminution de plus de 50% entre le dosage préopératoire et le dosage 10 minutes après l'exérèse de la glande prédit une normalisation de la calcémie dans 97% des cas. Dans le cas contraire, il faut chercher d'autres glandes pathologiques. Pour certains auteurs, les dosages peropératoires doivent devenir un standard dans l'approche des HPT primaires sporadiques (38).

Les principales complications de la chirurgie sont les hématomes compressifs, les lésions récurrentielles et les hypocalcémies transitoires ou définitives : ces complications sont rares (1 à 2 %), notamment si l'intervention est réalisée par un chirurgien expérimenté en chirurgie endocrinienne (39). La mortalité et la morbidité, notamment médicale semblent être plus importantes chez les sujets âgés de plus de 80 ans (40).

10. Evolution

On constate depuis une dizaine d'années une augmentation des diagnostics d'HPTI pauci ou asymptomatiques, car les dosages de calcémie sont maintenant faits en routine par des méthodes automatisées (41), notamment dans le bilan préopératoire d'une thyroïdectomie (6,7). La maladie est donc découverte avant même l'apparition des signes cliniques « classiques » (rénaux, osseux, cardio-vasculaires, gastro-intestinales). Des symptômes non spécifiques ont été alors rattachés à l'HPTI : neuropsychiques (troubles de l'humeur, anxiété, dépression, irritabilité, troubles de la mémoire, céphalées, asthénie), digestifs (nausées, constipation, douleurs abdominales),... De nombreux travaux ont montré la régression de la plupart des symptômes après cure chirurgicale chez des patients présentant une HPTI. Toutes ces études ont conduit à élargir les indications opératoires.

La question récurrente est de se demander si tous les patients atteints d'une HPT modérée bénéficient de la chirurgie.

Nous savons que 15% des patients non opérés vont développer dans les 10 ans de suivi un ou plusieurs critères en faveur de la chirurgie (32).

Malheureusement, peu d'études utilisent les critères NIH 2002 ou 2009, mais utilisent les critères du NIH 1990 (Tableau 1) (1–3).

Critères NIH	1990	2002	2009
Calcémie totale (mmol/L) (élévation au-dessus de la limite normale supérieure)	0.25-0.4	0.25	0.25
Calciurie des 24 heures (mmol/24h)	>10	>10	NR
Clairance de la créatinine	Diminuée de 30%	Diminuée de 30%	Diminuée de 30%
Densité osseuse	Z-score<-2 (radius)	T-score <-2.5 (tout site)	T-score<-2.5 (tout site) ou fracture
Age (ans)	<50	<50	<50
Surveillance	impossible	impossible	impossible

Tableau 1 : Evolution des critères NIH entre 1990 et 2009 dans l'indication opératoire des HPTI

Les études se sont surtout intéressées à la morbidité cardiovasculaire, à la qualité de vie, au changement après la chirurgie de la DMO, au bénéfice malgré l'âge avancé.

11. Objectif de l'étude

Caillard et al. (42) ont réalisé entre 2003 et 2005, une étude prospective, multicentrique, chez les patients hyperparathyroïdiens primaires en évaluant certains symptômes non spécifiques et la qualité de vie à l'aide du questionnaire SF-36v2. Les patients étaient évalués à 3, 6 et 12 mois post opératoire. Les résultats, portant sur 100 malades, ont montré que la cure chirurgicale de l'HPTI permettait d'améliorer de façon significative la qualité de vie (dans tous les items du questionnaire SF-36v2) et la diminution de la prévalence de certains signes non spécifiques (appétit, soif, céphalées, nausées) à 1 an. Vingt-sept pourcent des patients de cette étude n'avaient pas les critères du NIH 2002. Ces patients correspondent aux « asymptomatic patients with mild hyperparathyroidism » de la littérature anglo-saxonne. Ces patients avaient, en préopératoire, une altération de leur qualité de vie identique à celle des patients qui présentaient les critères du NIH 2002 et leur amélioration clinique était identique à celle des autres patients.

Le but de notre travail prospectif était d'évaluer, chez les patients avec une HPTI modérée (ne présentant pas les critères NIH 2002), l'évolution de certains symptômes non spécifiques et de la qualité de vie (évaluée par le SF-36v2) avant et après traitement chirurgical (à 3 mois, 6 mois et un an post opératoire).

Ce travail devait permettre :

- de préciser les signes cliniques des patients atteints d'HPTI modérée,
- de connaître le retentissement de cette affection sur leur qualité de vie,
- de préciser les symptômes susceptibles de devenir des indications opératoires en raison de leur disparition après guérison,
- d'évaluer l'évolution de la qualité de vie de ces patients après cure de leur HPTI,
- de créer un score préopératoire prédictif de dégradation ou de stagnation de la qualité de vie après chirurgie et donc de permettre d'affiner les indications chirurgicales.

II. MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective, non randomisée, multicentrique, ouverte, évaluant des symptômes non spécifiques et la qualité de vie (SF-36V2) avant et après la chirurgie de l'HPTI modérée.

La période d'inclusion s'étendait du 1 décembre 2007 au 1 juin 2010. Le suivi était d'un an après l'intervention. Elle réunissait 4 services de 4 Centres Hospitaliers Universitaires :

- Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne. CHU Nantes
- Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne. Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
- Service de Chirurgie Générale. CHU Angers
- Service de Chirurgie Générale. CHU Limoges

Elle était menée conjointement par un investigateur principal, le Pr Mirallié et de sa co-investigatrice, le Dr Caillard.

Les co-investigateurs étaient les suivants : Pr Henry et Pr Sebag (Marseille), Pr Mathonnet (Limoges) et Pr Hamy (Angers).

1. Critères d'inclusion

L'inclusion des patients était faite par le chirurgien au moment du diagnostic d'hyperparathyroïdie modérée.

Les critères étaient :

- Les patients ayant signé le consentement éclairé et le document explicatif (Annexe)
- Toutes les hyperparathyroïdies modérées définies par :
 - Calcémie > 2.6 mmol/L et ≤ 2.85 mmol/L ; PTH ≥ 25 ng/L et créatinine < 160 μ mol/L

Ou

- Calcémie entre 2.5 et 2.6 mmol/L et PTH ≥ 35 ng/L
- Mais ne présentant pas les critères NIH 2002 à savoir :
 - Calcémie > 0.25 mmol/L (1mg) au-dessus de la norme supérieure du laboratoire,
 - Calciurie des 24 heures > 10 mmol/L (400mg)
 - Diminution de la clairance de la créatinine diminuée de 30% par rapport à la population du même âge
 - Patient de moins de 50 ans ou patient chez lequel une surveillance est impossible

2. Critères de non inclusion

- L'hypercalcémie hypocalciurique familiale
- Les néoplasies endocriniennes multiples
- Le traitement par Lithium ou Thiazidiques
- L'impossibilité ou le refus du patient de répondre aux questionnaires
- L'absence de suivi possible
- Les patients présentant une pathologie associée grave qui altère de façon notable leur qualité de vie (néoplasie évolutive, maladie neurologique invalidante...)

3. Déroulement de l'étude

Le déroulement de l'étude était le suivant :

- Score de l'échelle SF-36v2 à 0, 3, 6 et 12 mois post-opératoire.
- Score et valeur de chaque item de l'échelle des symptômes à 0, 3, 6 et 12 mois post-opératoire.
- Evolution des taux de calcémie, phosphorémie, 25-OH Vitamine D et PTH à 0, 3, 6 et 12 mois post-opératoire.

Les deux questionnaires (SF36v2 et symptômes non spécifiques) étaient remplis en préopératoire lors de la consultation d'inclusion. La guérison du patient était évaluée biologiquement au 3^{ème} mois (dosage de la calcémie). Pour les patients normocalcémiques en préopératoire, on surveillait la décroissance de la PTH en postopératoire. Le suivi aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois étaient faits par envoi des questionnaires de qualité de vie et du bilan biologique de contrôle au domicile des patients. Les questionnaires étaient réadressés par courrier au CHU de Nantes auprès de Mr Wyart (attaché de recherche clinique).

4. Questionnaire « symptômes non spécifiques » dans l'hyperparathyroïdie primaire (Annexe)

Ce questionnaire a été construit à partir des données de la littérature en recherchant les signes cliniques retrouvés en association avec l'hyperparathyroïdie primaire, mais non spécifiques de cette pathologie. Ce questionnaire comprend 26 questions. Chaque question correspond à un symptôme.

5. Score SF-36v2 (Annexe)

Ce score est un score de qualité de vie, validé, mais non spécifique d'une pathologie. Il a été développé par la Rand Corporation, sous contrat avec la Health Care Financing Administration aux Etats-Unis. Il a déjà été utilisé dans plus de 3000 publications. C'est un des tests de qualité de vie les plus utilisés.

Il est basé sur 8 paramètres regroupés en 2 groupes :

- Santé Physique

Fonctionnement physique (Physical Functioning = PF)

Activité physique (Role Physical = RP)

Douleur Physique (Bodily Pain = BP)

Etat général physique (General Health = GH)

- Santé mentale

Vitalité (Vitality = VT)

Relations sociales (Social Functioning =SF)

Emotivité (Role Emotional = RE)

Etat général mental (Mental Health = MH)

Ce score est composé de 36 questions. Il existe 2 à 10 questions par paramètre. Chaque question comporte 2 à 6 items de réponses. Chaque paramètre comporte en fait une composante physique et une composante mentale qui varie selon le paramètre.

On obtient ainsi 2 scores, le score de la composante physique (Physical Component Summary = PCS) et le score de la composante mentale (Mentale Component Summary = MCS). Les scores sont transformés en une échelle de 0 à 100. 0 étant le score le plus bas et 100 le maximum à atteindre. On obtient ainsi un score général de qualité de vie.

Dans certains pays, il existe actuellement des normes pour les différents paramètres de ce score, permettant ainsi de comparer une population malade à une population normal. Il n'existe actuellement pas de normes pour la France, les scores normalisés sont donc calculés en fonction de la norme américaine.

6. Taille de l'échantillon et modalités de l'étude

Les patients atteints d'HPTI ne pouvaient pas participer à une autre étude pendant une période d'un an après l'inclusion, cette période correspondant à la durée du suivi. Les feuilles de consentement étaient signées soit en fin de consultation après que le patient ait reçu les explications par l'investigateur, soit au domicile du patient, le formulaire étant donné à l'investigateur lors de l'hospitalisation pour la chirurgie.

Le nombre de sujets attendus dans la période d'inclusion de 2 ans était d'environ 140. En effet, les patients HPTI sans les critères NIH 2002 représentaient 27% des patients d'une précédente étude réalisée au CHU de Nantes (42). Cette étude multicentrique regroupe 4 centres opérant environ 250 patients par an. Environ 70 patients étaient incluables par an.

7. Visite d'inclusion

Le bilan clinique et biologique était celui habituellement réalisé chez un patient hyperparathyroïdien.

✓ Consultation :

- Etat civil, âge
- Traitements en cours
- Antécédents médicaux et chirurgicaux
- Age du début de la maladie
- Signes cliniques :

Calculs rénaux, néphrocalcinose, ostéoporose, douleurs osseuses, fractures, douleurs articulaires ou musculaires, asthénie, perte de poids, fatigabilité, nausées, douleurs abdominales, constipation, ulcères gastroduodénaux, pancréatite, polyurie, polydipsie, dépression, irritabilité, troubles de la mémoire, céphalées, angor, troubles du rythme.

- Bilan biologique :

Calcémie, phosphorémie, parathormonémie, créatininémie, TSH, calciurie des 24 heures, vitamine D (25-OH D3).

- Bilan morphologique pour la localisation préopératoire :

Échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne MIBI

- Remise des questionnaires « symptômes » et SF-36v2 aux patients. Les questionnaires remplis étaient récupérés en fin de consultation ou envoyés par la poste. Ces questionnaires étaient remplis par les patients seuls, par écrit, sans aide et dans une pièce séparée.

Les patients étaient inclus lors de cette consultation initiale, au cours de laquelle les explications sur l'étude étaient données afin de permettre la signature de la feuille de consentement.

8. Intervention chirurgicale

L'intervention chirurgicale se déroulait dans un des quatre centres. Le type d'anesthésie était précisé : anesthésie générale, locale (avec ou sans hypnose) ou locorégionale. La voie d'abord était soit unilatérale, soit bilatérale d'emblée, soit unilatérale puis bilatérale, soit vidéoscopique.

La technique chirurgicale était celle habituellement utilisée par chaque chirurgien. L'examen anatomopathologique précisait le type histologique : adénome, hyperplasie ou cancer. 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, ainsi que la mortalité. La lésion récurrentielle était considérée comme transitoire lorsque celle-ci récupérait avant 6 mois postopératoire. Par contre au-delà, elle était considérée comme définitive.

9. Suivi à 3 mois post-opératoire

La plupart des patients était revu à 3 mois postopératoire. Un examen clinique standard était réalisé. Les examens biologiques permettaient de vérifier la guérison du patient et la correction de la carence en Vitamine D (si elle existait) : mesure de Ca, Ph, PTH et vitamine D en cas de carence postopératoire. Les questionnaires étaient donnés au patient avec une enveloppe timbrée à l'adresse du CHU de Nantes.

10. Suivi à 6 mois post-opératoire

Le patient recevait par courrier les deux questionnaires avec des enveloppes timbrées à l'adresse du CHU de Nantes, ainsi qu'une ordonnance de mesure des taux de Ca, Ph et PTH afin de s'assurer de la persistance de la guérison.

11. Suivi à 12 mois post-opératoire

Le patient recevait par courrier les deux questionnaires avec des enveloppes timbrées à l'adresse du CHU de Nantes, ainsi qu'une ordonnance de mesure des taux de Ca, Ph, PTH, Vitamine D et créatinine, afin de s'assurer de la persistance de la guérison.

12. Consultations intermédiaires

Des consultations intermédiaires étaient possibles en cas de problèmes, notamment de complications postopératoires ou en cas d'aggravation clinique. L'attitude adoptée à l'issue de ces consultations devait être notifiée : modification de traitement, hospitalisation, poursuite ou sortie de l'étude.

13. Création d'un score

Nous avons repris la réponse à un an de la question 2 du score SF36v2 : « Par rapport à l'année dernière, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? ». Grâce à ces réponses, nous avons pu diviser la population de l'étude en 2 groupes :

- 1) Les patients qui ne s'améliorent pas à un an en terme de vision générale de l'état de santé.
- 2) Les patients qui s'améliorent à un an en terme de vision générale de l'état de santé.

Dans ces 2 groupes, nous avons analysé le score des symptômes non spécifiques en préopératoire et à un an. A l'aide de cette analyse, nous avons pu mettre en évidence les symptômes les plus pertinents à rechercher en préopératoire pour prédire l'amélioration de la qualité de vie en postopératoire. Grâce à ces critères, nous avons pu créer un score clinique qui permet de prédire la probabilité de dégradation ou de stagnation de la qualité de vie après chirurgie. Le but est donc de proposer une intervention chirurgicale uniquement aux patients qui pourraient tirer un bénéfice de la chirurgie.

14. Tests statistiques

Toutes les données étaient recueillies dans un tableau Excel® (Microsoft, USA).

L'analyse des résultats des scores SF-36v2 était faite par la qualityMetric Incorporation à l'aide du service de calculs des scores disponibles au CHU de Nantes.

Pour le score SF-36v2, le test utilisé était le test non paramétrique de Wilcoxon apparié.

Pour le score des symptômes non spécifiques, 2 tests étaient utilisés : pour les variables à 2 modalités, le test du Chi-2 de Mac Nemar, et pour les variables à plus de 2 modalités, le test de Wilcoxon apparié (on considère alors les variables comme des variables ordinales). L'analyse des sous-groupes était réalisée à l'aide des mêmes tests.

Pour tous les tests, le seuil de signification retenu était de 5%.

Pour la réalisation du score, nous avons défini une variable binaire amélioration ou non et réalisé une régression logistique en vue de prédire au mieux les deux groupes. Nous avons ensuite cherché le meilleur seuil (en priorisant la spécificité).

15. Lieu d'analyse et logiciels

Toutes les données étaient analysées à la direction de la recherche département promotion du CHU de Nantes par Mme Christelle Volteau et par Mr Jean-Benoit Hardouin.

Le logiciel utilisé est le SAS 9.3 (SAS Inc. Cary. NC), software package.

III. RESULTATS

1. Démographie

Cent seize patients ont été inclus dans l'étude : 90 femmes (78%) et 26 hommes (22%).

La répartition entre les centres était la suivante (Tableau 2) :

Centre	Sujets	%
Angers	4	3
Limoges	69	60
Marseille	13	11
Nantes	30	26
Total	116	100

Tableau 2 : Répartition par centre des sujets

L'âge médian était de 68 ans [51-87].

2. Critères du NIH

Aucun des patients inclus n'avait les critères du NIH 2002. Ceux présentant ces critères étaient exclus de l'étude.

3. Signes cliniques préopératoires

Les patients inclus dans l'étude n'avaient pas de signes cliniques classiques de type coliques néphrétiques ou encore d'antécédents de fractures sur ostéoporose puisque ceux-ci étaient atteints d'hyperparathyroïdie primaire modérée et donc asymptomatiques. Ceux-ci présentaient des symptômes peu spécifiques de type neuromusculaires, neuropsychiques, troubles digestifs et troubles cardiaques (antécédent d'infarctus).

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés lors de l'interrogatoire en préopératoire étaient : la perte de poids (76%), l'asthénie (53%), l'anxiété (50%), les antécédents d'angor et d'infarctus (45%) et les douleurs osseuses (44%).

4. Biologie préopératoire

Le bilan préopératoire était le suivant : calcémie, phosphorémie, parathormonémie, Vitamine D (25 OH-hydroxyvitamine D), calciurie des 24 heures, créatininémie.

Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessus (Tableau 3).

Préopératoire	Médiane	MinMax
Calcémie (mmol/L)	2.67	[2.5-2.85]
Phosphorémie (mmol/L)	0.82	[0.34-2.87]
Parathormonémie (pg/L)	92.70	[38.10-310.00]
Vitamine D (µg/L)	18.80	[2.46-73.60]
Calciurie (mmol/24h)	8.00	[0.88-10.00]
Créatinine (µmol/L)	69.00	[35.00-125.00]

Tableau 3 : Bilan biologique préopératoire (médiane)

5. Localisation préopératoire

Tous avaient un bilan d'imagerie comprenant une échographie associée à une scintigraphie au Technétium 99-sestamibi.

6. Prise en charge chirurgicale

La plupart des interventions avait lieu sous anesthésie générale (94 patients, 81%). Vingt-deux patients (19%) ont eu une anesthésie locale dont 6 patients (5%) avec hypnose. Un seul patient a nécessité une conversion en anesthésie générale. Celui-ci avait eu une anesthésie locale avec hypnose. Les hypnoses ont toutes eu lieu au CHU de Nantes.

La voie d'abord était une cervicotomie classique dans 78% des cas, unilatérale dans 17% des cas et vidéoscopique dans 5% des cas (dans un seul centre, Marseille). Un seul patient a nécessité une conversion bilatérale, ayant eu une cervicotomie unilatérale. Il s'agissait d'un adénome avec une échographie et une scintigraphie concordante. Tous les patients ayant une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes avaient eu une cervicotomie bilatérale d'emblée.

La mortalité était nulle. La morbidité était faible (3%). Celle-ci était marquée par 3 paralysies récurrentielles qui ont toutes récupéré et 1 hématome compressif nécessitant une reprise chirurgicale. Il n'y a eu aucune hypoparathyroïdie.

7. Anatomopathologie

Les résultats anatomopathologiques retrouvaient un adénome unique chez 107 patients (92%) et une hyperplasie de plusieurs glandes chez 9 patients (8%). Aucun cas de carcinome parathyroïdien n'a été rapporté.

8. Concordance localisation préopératoire et constatation peropératoire

Soixante et onze patients avaient une échographie contributive (61%) et 97 patients avaient une scintigraphie contributive (83%). Soixante-deux patients (53%) avaient

une échographie et une scintigraphie concordante, localisant l'adénome au bon endroit. Trois patients (2.6%) avaient une échographie et une scintigraphie contributive mais localisant l'adénome à 2 endroits différents.

Concernant les patients atteints d'hyperplasie parathyroïdienne (9 patients), l'échographie comme la scintigraphie ne localisaient pas les glandes pathologiques. Quatre patients sur les 9 au total avaient une échographie localisant une seule glande. Cinq patients sur les 9 avaient une scintigraphie localisant une seule glande pathologique. Enfin 3 patients sur les 9 avaient à la fois une scintigraphie et une échographie négative.

9. Evolution des données biologiques

Par la suite, le bilan sanguin consistait en une prise de sang à 3 mois, 6 mois et un an post-opératoire. Les résultats biologiques sont répertoriés dans le tableau 4.

	Préopératoire	3 mois	6 mois	1 an
Calcémie (mmol/L)	2.67 [2.5-2.85]	2.40 [1.93-2.75]*	2.37 [2.05-2.72]*	2.37 [2.00-2.95]*
Phosphorémie (mmol/L)	0.82 [0.34-2.87]	1.10 [0.64-1.67]*	1.07 [0.51-1.57]*	1.14 [0.64-1.71]*
PTH (pg/L)	92.70 [38.10-310.00]	34.30 [0.90-278.00]*	48.50 [27.00-102.10]*	44.00 [0.50-164.00]*
Créatinémie (µmol/L)	69.00 [35.00-125.00]	NR	NR	83.65 [70.00-97.30]
25 Hydroxyvitamine D (µg/L)	18.80 [2.46-73.60]	27.05 [6.82-80.00]*	NR	25.20 [8.00-74.00]*

*p<0.05

Tableau 4 : Evolution au cours du temps des données biologiques (médiane)

La médiane de la calcémie était normalisée immédiatement en post-opératoire et restait inférieure à 2.6 mmol/L à 3 mois, à 6 mois et à un an. La médiane de la PTH s'était normalisée aussi rapidement en post-opératoire.

Quatre-vingt-dix-huit patients présentaient un bilan normal à 3 mois post-opératoire avec une normalisation de la calcémie et de la parathormonémie. Seize patients (14%) présentaient une PTH élevée à 3 mois ($> 60\text{ng/L}$) alors que la calcémie était normale. Ils étaient encore 2 à un an avec une PTH élevée. Ces patients avec une PTH élevée en post-opératoire avaient une médiane de PTH supérieure à la médiane de l'analyse globale en préopératoire (115.1 pg/L versus 92.70 pg/L). Le taux de guérison à 3 mois était de 98%.

Trois patients présentaient une calcémie $> 2.6\text{mmol/l}$ et une PTH $> 60\text{ng/L}$ à 3 mois (non guéris). Un seul patient n'était pas normalisé à un an avec une calcémie élevée, il s'agissait d'un patient atteint d'une hyperplasie.

La médiane de la phosphorémie s'était aussi normalisée à 3 mois ($>0.8\text{ mmol/L}$), sauf chez 4 patients. Celle-ci s'était normalisée à 1 an.

Concernant la carence en 25 OH-Vitamine D ($<35\text{ng/L}$), 90 patients (78%) étaient carencés en préopératoire, 63 patients (54%) à 3 mois et 65 (56%) à un an.

Trente-trois patients (28%) avaient en préopératoire une calcémie normale ($\leq 2.6\text{mmol/L}$) associée à une parathormonémie augmentée. Sur ces 33 patients, quatre avaient une atteinte multiglandulaire (12%). De plus ces patients avaient une carence en 25 Hydroxyvitamine D avec une valeur médiane de : 24.9 $\mu\text{g/L}$ [7.2-68.2].

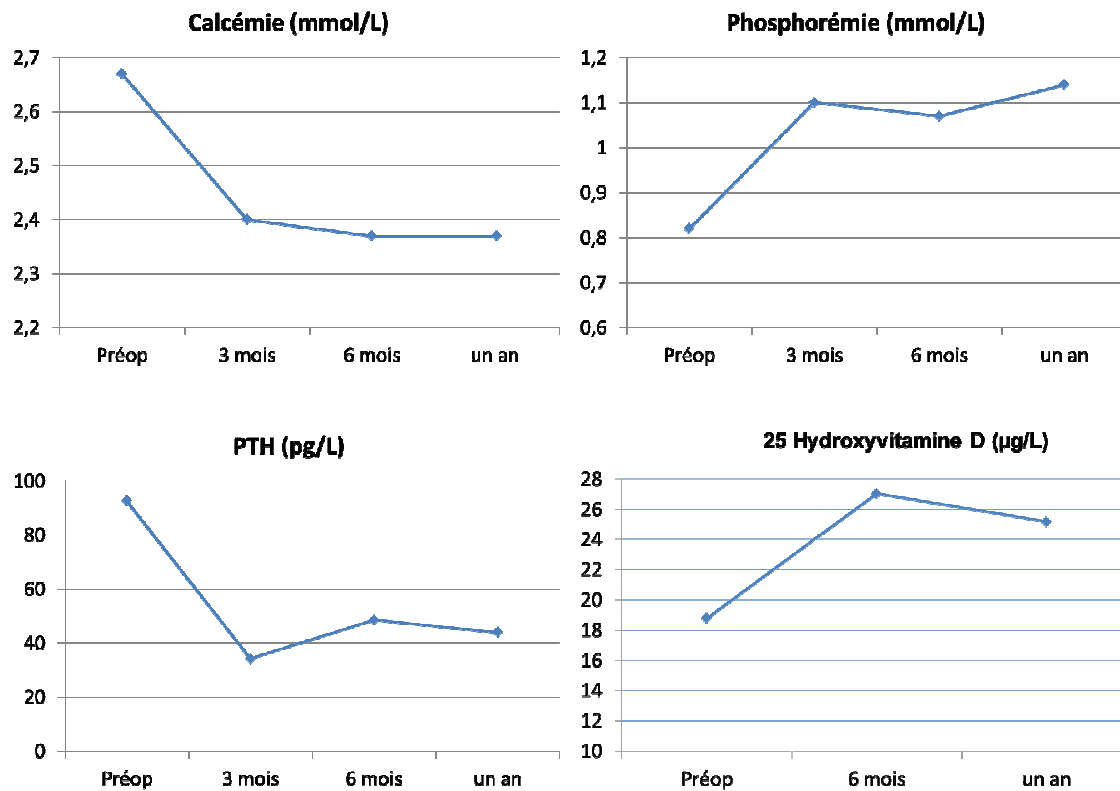


Figure 1 : Evolution des données biologiques entre la période préopératoire et au cours du suivi (à 3 mois, 6 mois et un an) (médiane)

10. Score SF-36v2 (Tableau 5-Figure 2)

A 3 mois post-opératoire, 97% des questionnaires étaient remplis. A 6 mois post-opératoire, 88% des questionnaires étaient remplis. Et enfin à un an post-opératoire, 89 % des questionnaires étaient remplis.

a) Comparaison du score SF-36v2 en préopératoire et au 3^{ème} mois post-opératoire

En préopératoire, le score mental global (MCS) et le score physique global (PCS) étaient respectivement de 39/100 et 40/100. Au 3^{ème} mois postopératoire, il existait une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le score SF-36v2 (43/100 ; 42/100). Cette amélioration significative était retrouvée pour tous les paramètres du score.

Le rôle physique et le rôle émotionnel étaient les deux paramètres améliorés de façon plus importante par rapport aux autres paramètres (Tableau 5).

b) Comparaison du score SF-36v2 en préopératoire et au 6^{ème} mois post-opératoire

Six mois après la parathyroïdectomie, une amélioration significative persistait pour 5 paramètres : l'activité physique, la douleur physique, la vitalité, les relations sociales et l'état général mental. Il y avait aussi une amélioration significative du score physique global et du score mental global (43/100 ; 42/100).

c) Comparaison du score SF-36v2 en préopératoire et au 12^{ème} mois post-opératoire

A un an après la parathyroïdectomie, le score mental global et le score physique global étaient respectivement de 41/100 et 42/100. Il y avait une amélioration significative de 6 paramètres : l'activité physique, la douleur physique, la vitalité, les relations sociales, l'émotivité et l'état général mental. Il y avait aussi une amélioration significative du score physique global mais pas du score mental global.

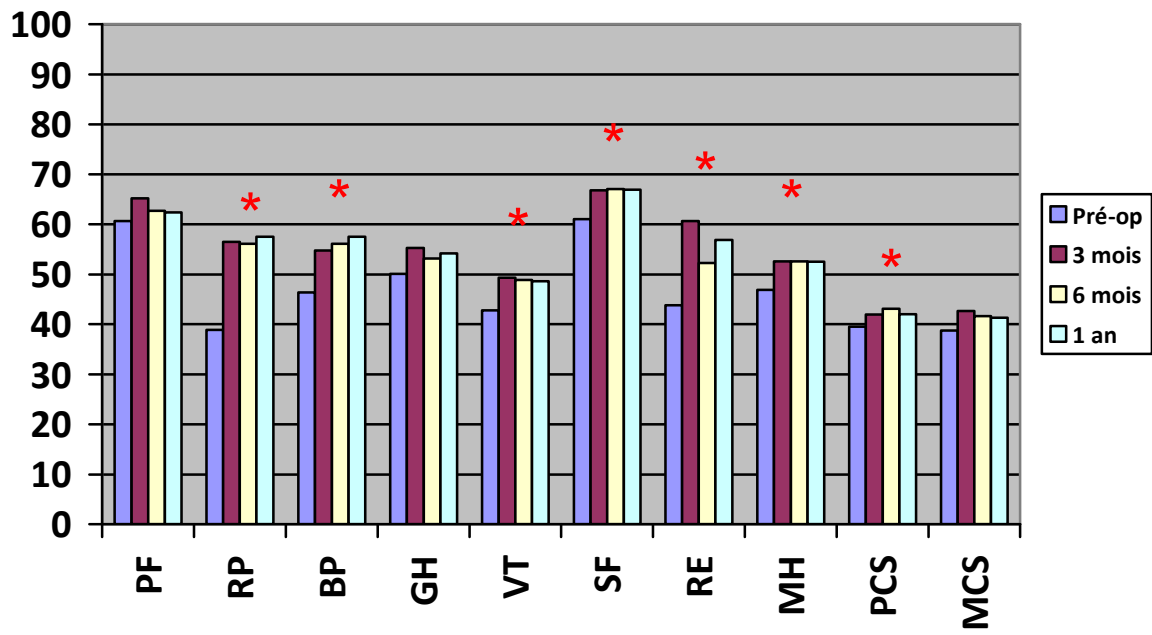


Figure 2 : Evolution du score SF-36v2 (*p<0.05).

	Pré-opératoire	3 mois	6 mois	1 an
Fonctionnement physique	60.6	+4.5*	+2.0	+1.7
Activité physique	38.8	+17.6*	+17.3*	+18.5*
Douleur physique	46.3	+8.4*	+8.0*	+8.1*
Etat général physique	50.1	+5.1*	+3.0	+4.1
Vitalité	42.8	+6.5*	+6.0*	+5.8*
Relations sociales	61.0	+5.7*	+6.0*	+5.9*
Emotivité	43.8	+16.8*	+8.4	+13.0*
Etat général mental	46.9	+5.7*	+5.7*	+5.7*
Score physique global	39.5	+2.4*	+3.6*	+2.5*
Score mental global	38.7	+4.0*	+2.8*	+2.6

*p<0.05

Tableau 5 : Scores du SF-36v2 en préopératoire, à 3 mois, à 6 mois et à un an après la parathyroïdectomie.

11. Symptômes non spécifiques (Tableau 6-Figure 3)

A 3 mois post-opératoire, 97% des questionnaires étaient remplis. A 6 mois post-opératoire, 88% des questionnaires étaient remplis. Et enfin à un an post-opératoire, 89 % des questionnaires étaient remplis.

a) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 3^{ème} mois postopératoire

L'analyse du questionnaire des symptômes non spécifiques retrouvait une amélioration de 21 symptômes sur les 26 au 3^{ème} mois post op : perte d'appétit, polydipsie, polyurie, céphalées, démangeaisons cutanées, douleurs osseuses, douleurs articulaires, douleurs musculaires, amyotrophie, faiblesse musculaire, difficultés à se mobiliser, nausée, distension abdominale, constipation, pancréatite, asthénie, humeur dépressive, labilité de l'humeur, irritabilité, anxiété et perte de la mémoire. Mais seuls 13 symptômes sur 26 avaient une amélioration significative : perte d'appétit, polydipsie, polyurie, douleurs osseuses, amyotrophie, faiblesse musculaire, difficultés à se mobiliser, nausée, constipation, asthénie, humeur dépressive, labilité de l'humeur, irritabilité et anxiété. La perte de poids était quant à elle non diminuée mais augmentée de façon significative.

b) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 6^{ème} mois postopératoire

Au 6^{ème} mois post opératoire, il existait une amélioration persistante significative de 7 symptômes sur 26 : perte d'appétit, polydipsie, douleurs osseuses, amyotrophie, constipation, asthénie et labilité de l'humeur.

c) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 12^{ème} mois postopératoire

Au 12^{ème} mois postopératoire, 11 symptômes sur 26 étaient améliorés de façon significative : perte d'appétit, polydipsie, polyurie, céphalées, douleurs osseuses, constipation, asthénie, dépression, labilité de l'humeur, irritabilité et anxiété. La perte de poids continuait quant à elle d'augmenter significativement au cours du temps.

Symptômes	Préopératoire (%)	3 mois (%)	6 mois (%)	1 an (%)
Perte d'appétit	21.6	6.1*	11.4*	6.8*
Perte de poids	75.7	88.7*	84.8	87.4*
Polydipsie	29.3	12.4*	7.7*	4.9*
Polyurie	25.9	18.4*	15.2	11.7*
Céphalées	22.4	14.0	13.3	13.7*
Démangeaisons	12.9	10.4	14.6	13.5
Douleurs osseuses	44.0	28.1*	26.7*	33.0*
Douleurs articulaires	37.9	37.7	35.6	38.8
Douleurs musculaires	25.4	19.6	25.3	25.3
Amyotrophie	21.1	13.2*	13.5*	13.6
Faiblesse musculaire	36.8	26.8*	25.7	23.3
Difficultés à se mobiliser	17.9	16.8*	16.3	16.3
Goutte	7.0	7.8	7.6	6.8
Nausée	7.8	1.7*	5.7	4.8
Douleur abdominale	14.7	17.4	18.3	14.7
Distension abdominale	36.9	33.3	35.6	34.7
Constipation	27.8	16.8*	15.4*	17.5*
Ulcère	12.3	15.2	15.7	14.0
Pancréatite	4.4	3.6	3.9	5.9
Asthénie	53.0	31.0*	31.7*	28.4*
Humeur dépressive	26.7	17.5*	15.4	13.6*
Labilité de l'humeur	26.7	16.7*	15.4*	16.5*
Irritabilité	27.0	21.1	24.0	18.4*
Anxiété	50.4	33.6*	43.7	34.0*
Perte de mémoire	24.6	21.2	27.9	25.5
Infarctus	44.6	44.1	46.6	51.5

Tableau 6 : Symptômes non spécifiques en préopératoire, à 3 mois, 6 mois et un an post-opératoire. (*p<0.05)

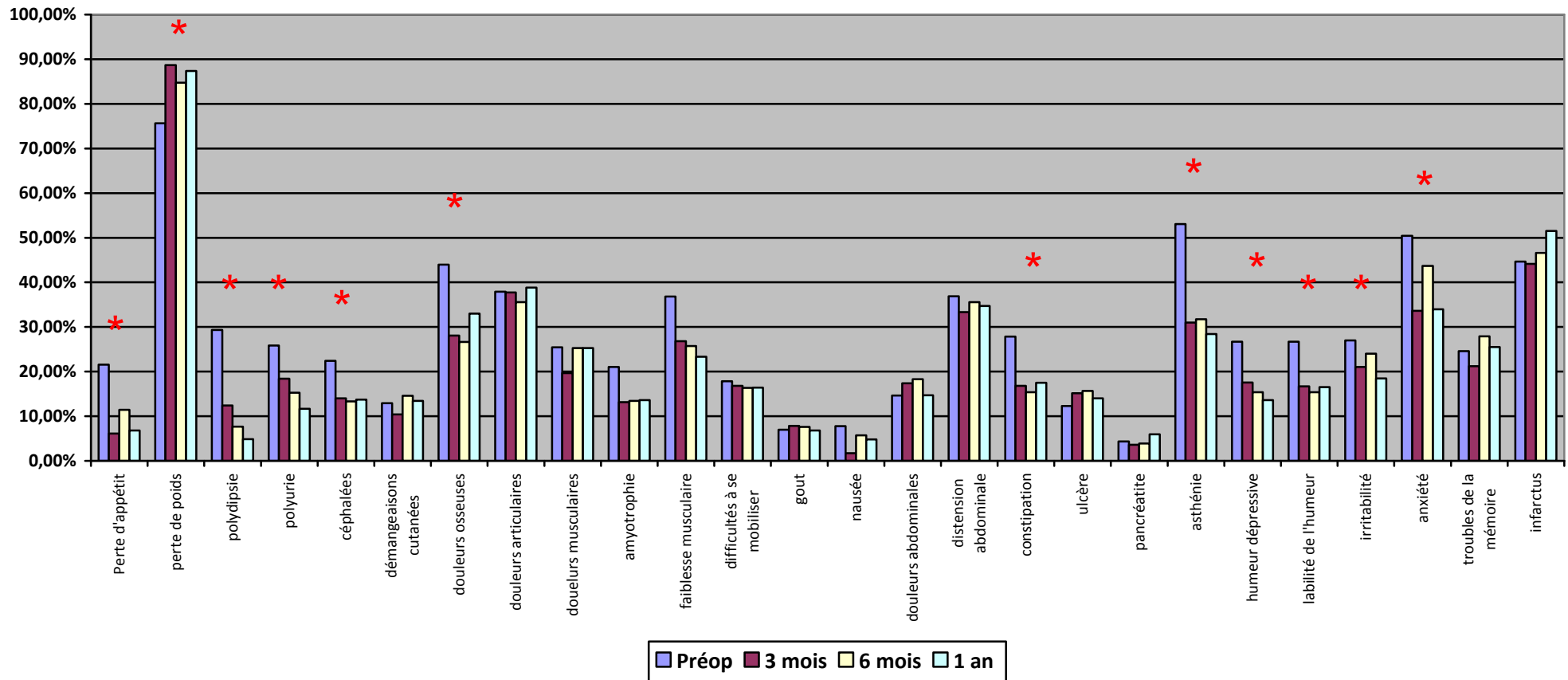


Figure 3 : Evolution des symptômes non spécifiques post-opératoire (*p<0.05).

12. Analyse en sous-groupes

a) En fonction de la calcémie (< ou \geq à 2.6 mmol/L) préopératoire

Nous avons pris cette norme au-delà de laquelle nous considérons les patients en hypercalcémie. Vingt-neuf patients avaient une calcémie inférieure à 2.6 mmol/L en préopératoire et 87 patients avaient une calcémie supérieure ou égale à 2.6 mmol/L en préopératoire.

1) Données biologiques

Lorsque la calcémie était inférieure à 2.6 mmol/L en préopératoire, tous les facteurs biologiques (calcémie, phosphorémie, parathormonémie, vitamine D et créatinine) étaient modifiés et normalisés significativement sauf la vitamine D. Lorsque la calcémie était supérieure à 2.6 mmol/L en préopératoire, tous les facteurs biologiques étaient modifiés significativement.

2) Symptômes non spécifiques (Tableau 7)

- Chez les patients avec une calcémie < 2.6 mmol/L en préopératoire, les symptômes suivants (4 symptômes sur les 26) étaient améliorés à 3 mois post-opératoire de façon significative : perte d'appétit, asthénie, labilité de l'humeur et anxiété. A 6 mois post-opératoire, 2 symptômes sur les 26 étaient améliorés de façon significative : polydipsie et asthénie. A un an post-opératoire, seuls ces 2 critères persistaient dans l'amélioration : la polydipsie et l'asthénie.

- Chez les patients avec une calcémie \geq 2.6 mmol/L, les symptômes suivants (14 symptômes sur les 26) étaient améliorés à 3 mois post-opératoire de façon significative : perte d'appétit, perte de poids, polydipsie, polyurie, céphalées, douleurs osseuses, amyotrophie, faiblesse musculaire, nausée, constipation, asthénie, humeur dépressive, labilité de l'humeur et anxiété. A 6 mois post-opératoire, 8 symptômes sur les 26 étaient améliorés de façon significative : perte d'appétit, polydipsie, céphalées, douleurs osseuses, amyotrophie, constipation, asthénie et labilité de l'humeur. A un an post-opératoire, 11 symptômes sur les 26

étaient améliorés de façon significative : perte d'appétit, polydipsie, polyurie, céphalées, douleurs osseuses, constipation, asthénie, humeur dépressive, labilité de l'humeur, irritabilité et anxiété.

Symptômes	Préopératoire (%)		3 mois (%)		6 mois (%)		1 an (%)	
	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L
Perte d'appétit	20.7	21.8	3.5*	7.0*	16.7	9.9*	7.4	6.6*
Perte de poids	6.9	30.2	10.3	11.6*	8.3	17.3	14.8	11.8*
Polydipsie	27.6	29.9	10.7	12.9*	8.3*	7.5*	0.0*	6.6*
Polyurie	24.1	26.4	17.2	18.8*	16.7	14.8	3.9	14.3*
Céphalées	17.2	24.1	17.2	12.9*	16.7	12.3*	23.1	10.5*
Démangeaisons	17.2	11.5	13.8	9.3	16.7	13.9	29.6	7.8
Douleurs osseuses	41.4	44.8	27.6	28.2*	25.0	27.2*	29.6	34.2*
Douleurs articulaires	37.9	37.9	41.4	36.5	7.5	35.0	33.3	40.8
Douleurs musculaires	32.1	23.3	13.8	23.7	25.0	25.3	29.6	23.7
Amyotrophie	20.7	21.2	17.2	11.8*	12.5	13.8*	14.8	13.2
Faiblesse musculaire	44.5	34.5	35.7	23.8*	33.3	23.5	18.5	25.0
Difficultés à se mobiliser	20.0	17.2	17.2	16.7	20.8	15.0	14.8	16.9
Goutte	10.3	5.8	10.3	7.0	8.3	7.4	11.1	5.3
Nausée	13.8	5.8	0.0	2.3*	4.2	6.2	0.0	6.5
Douleur abdominale	6.9	17.2	10.3	19.8	12.5	20.0	7.7	17.1
Distension abdominale	17.2	43.5	17.9	38.6	20.8	40.0	23.1	36.4
Constipation	14.3	32.2	13.8	17.9*	4.2	18.8*	19.2	16.8*
Ulcère	6.9	14.1	6.9	18.1	12.5	16.7	7.7	16.2
Pancréatite	9.5	4.7	0.0	4.8	4.2	3.8	3.9	6.7
Asthénie	62.1	50.0	37.9*	28.6	37.5*	30.0*	28.0*	28.6*
Humeur dépressive	37.9	23.0	13.8	18.8*	12.5	16.3	15.4	13.0*
Labilité de l'humeur	31.0	25.3	13.8*	17.7*	20.8	13.8*	15.4	17.0*
Irritabilité	32.1	25.3	20.7	21.2	29.2	22.5	23.1	16.9*
Anxiété	64.3	45.9	31.0*	34.5*	41.7	44.3	42.3	31.2*
Perte de mémoire	20.7	25.9	31.0	17.9	43.5	23.5	40.0	20.8
Infarctus	41.4	45.8	53.6	41.0	47.8	46.3	46.2	53.3

Tableau 7 : Symptômes non spécifiques en préopératoire, à 3 mois, 6 mois et un an post-opératoire en fonction de la calcémie préopératoire (*p<0.05)

3) Score SF-36v2 (Tableau 8)

▪ Concernant le score SF-36v2, chez les patients avec une calcémie < 2.6 mmol/L en préopératoire, seul la douleur physique était diminuée de façon significative à 3 mois postopératoire. A 6 mois post-opératoire, aucun paramètre n'était modifié. A un an post-opératoire, deux paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique et les relations sociales.

▪ Chez les patients dont la calcémie était \geq 2.6 mmol/L, à 3 mois post-opératoire, 7 paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'état général physique, l'état général mental, l'émotivité, l'activité physique, les relations sociales et la vitalité. Le score global mental et le score global physique étaient aussi améliorés de façon significative. A 6 mois post-opératoire, 6 paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'état général mental, l'émotivité, l'activité physique, les relations sociales et la vitalité. Le score global physique était aussi amélioré de façon significative. Enfin à un an post-opératoire, 5 paramètres étaient améliorés significativement : l'état général physique, l'état général mental, l'émotivité, l'activité physique et la vitalité.

	Préopératoire		3 mois		6 mois		1 an	
	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L	<2.6 mmol/L	≥2.6 mmol/L
PF	59.6	61.0	+4	+4.7	-1.9	+3.1	-0.5	+2.5
RP	37.2	39.0	+8.8	+21.1*	+7.4	+20.5*	+16.0*	+20*
BP	44.1	47.1	+8.6*	+8.4*	+4.9	+8.8*	+12.7	+6.6
GH	53.4	49.0	+1.7	+6.3*	-2.5	+4.8	-3.6	+4.7*
VT	43.3	42.7	+4.4	+7.2*	+0.4	+7.7*	+5.9	+5.7*
SF	59.1	61.7	+5.1	+5.9*	-4.2	+8.8*	+6.7	+5.6
RE	44.1	43.8	+16.8	+16.8*	-12.2	+14.4*	+9.2	+13.8*
MH	46.4	47.1	+1.4	+7.1*	+2.2	+6.7*	+4.1	+6.2*
PCS	39.4	39.6	+2.1	+2.5*	+1.2	+4.4*	+1.7	+2.7
MCS	38.8	38.7	+2.3	+4.6*	-1.6	+4.1	+1.2	+3

*p<0.05

Tableau 8 : Scores du SF-36v2 en préopératoire, à 3 mois, à 6 mois et à un an après la parathyroïdectomie en fonction de la calcémie

b) En fonction de la parathormonémie (< ou ≥ à 92.70 pg/L (médiane préopératoire))

Nous avons choisi la médiane de la parathormonémie. Il y avait cinquante-huit patients dans chaque groupe.

1) Données biologiques

A un an post-opératoire, tous les paramètres biologiques (calcémie, phosphorémie, parathormonémie, 25 OH-Vitamine D et créatinine) étaient améliorés de façon significative quel que soit la PTH du patient.

2) Symptômes non spécifiques (Tableau 9)

▪ Chez les patients avec une parathormonémie inférieure à la médiane en préopératoire, les symptômes suivants (10 symptômes sur 26) étaient améliorés à 3 mois post-opératoire: perte d'appétit, douleurs osseuses, amyotrophie, douleurs musculaires, difficultés à se mobiliser, constipation, asthénie, humeur dépressive, labilité de l'humeur et anxiété. A 6 mois post-opératoire, les symptômes suivants étaient améliorés (5 symptômes sur 26): perte d'appétit, polydipsie, douleurs osseuses, asthénie et labilité de l'humeur. A 1 an post-opératoire, 6 symptômes sur 26 ont été améliorés de façon significative: polydipsie, polyurie, céphalées, constipation, asthénie et labilité de l'humeur.

▪ Chez les patients dont la parathormonémie était supérieure à la médiane en préopératoire, 7 symptômes sur 26 étaient améliorés de façon significative à 3 mois post-opératoire: perte d'appétit, polydipsie, amyotrophie, nausée, asthénie, humeur dépressive et anxiété. A 6 mois post-opératoire, 6 symptômes sur 26 étaient améliorés de façon significative: perte d'appétit, polydipsie, douleurs osseuses, amyotrophie, nausée et asthénie. A un an post-opératoire, 8 symptômes sur 26 étaient améliorés de façon significative: perte d'appétit, polydipsie, démangeaisons, douleurs osseuses, nausée, asthénie, dépression et anxiété.

Symptômes	Préopératoire (%)		3 mois (%)		6 mois (%)		1 an (%)	
	<M	≥M	<M	≥M	<M	≥M	<M	≥M
Perte d'appétit	24.1	19.0	8.6*	3.5*	13.7*	9.3*	9.4	4.0*
Perte de poids	24.1	24.6	12.1	10.5	13.7	16.7	15.4	9.8
Polydipsie	25.9	32.8	14.3	10.5*	4.0	11.1*	1.9*	7.8*
Polyurie	29.3	22.4	26.3	10.5	13.7	16.7	15.4*	7.8
Céphalées	25.9	19.0	15.5	12.5	13.7	13.0	11.5*	16.0
Démangeaisons	17.2	8.6	8.6	12.3	20.4	9.3	7.6	19.6*
Douleurs osseuses	48.3	39.7	28.1*	28.1	27.5*	25.9*	38.5	27.5*
Douleurs articulaires	44.8	31.0	40.4	35.1	41.2	30.2	40.4	37.3
Douleurs musculaires	28.6	22.4	21.4	17.9	30.6	20.4	28.3	22.0
Amyotrophie	28.1	14.0	17.5*	8.8*	18.0	9.3*	19.2	7.8
Faiblesse musculaire	40.4	33.3	26.3*	27.3	29.4	22.2	28.9	17.6
Difficultés à se mobiliser	19.7	16.1	10.5*	23.2	12.0	20.4	15.1	17.7
Gout	5.3	8.6	6.9	8.8	5.9	9.3	5.7	8.0
Nausée	3.5	12.1	0.0	3.5*	7.8	3.7*	5.7	3.9*
Douleur abdominale	17.2	12.1	19.0	15.8	22.0	14.8	17.3	12.0
Distension abdominale	50.0	23.2	40.4	25.9	45.1	26.4	45.3	20.0
Constipation	38.6	17.2	22.8*	10.7	25.5	5.7	22.6*	12.0
Ulcère	15.8	8.8	14.0	16.4	14.3	17.0	11.8	16.3
Pancréatite	5.3	3.5	5.3	1.9	6.0	1.9	5.8	6.1
Asthénie	57.9	48.3	31.0*	30.9*	41.2*	22.6*	32.1*	24.5*
Humeur dépressive	20.7	32.8	13.8*	21.4*	13.7	17.0	15.1	12.0*
Labilité de l'humeur	27.6	25.9	10.3*	23.2	15.7*	15.1	15.1*	18.0
Irritabilité	25.9	28.1	15.5	26.8	21.6	26.4	13.2	24.0
Anxiété	46.4	54.4	26.3*	41.1*	40.0	47.2	32.1	36.0*
Perte de mémoire	25.0	24.1	22.8	19.7	31.4	24.5	24.5	26.5
Infarctus	42.6	46.6	41.8	46.4	46.9	46.3	51.9	51.0

Tableau 9 : Symptômes non spécifiques en préopératoire, à 3 mois, 6 mois et un an post-opératoire en fonction de la parathormonémie en préopératoire.

(*p<0.05)

3) Score SF-36v2 (Tableau 10)

▪ Pour les patients avec une parathormonémie inférieure à la médiane, tous les paramètres du score SF-36v2 étaient améliorés à 3 mois post-opératoire excepté le fonctionnement physique. A 6 mois post-opératoire, 4 paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'activité physique, les relations sociales et la vitalité. Le score global physique était lui aussi amélioré de façon significative. A un an post-opératoire, 4 paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'émotivité, l'activité physique et les relations sociales.

▪ Pour les patients dont la parathormonémie était supérieure à la médiane, 4 paramètres étaient améliorés à 3 mois post-opératoire : la douleur physique, l'état général mental, l'émotivité et la vitalité. Le score global mental était aussi amélioré de façon significative. A 6 mois post-opératoire, 5 paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'état général mental, l'émotivité, l'activité physique et la vitalité. Le score global physique était aussi amélioré. A 1 an post-opératoire, 4 symptômes sur 26 étaient améliorés de façon significative : l'état général physique, l'état général mental, l'activité physique et la vitalité.

	Préopératoire		3 mois		6 mois		1 an	
	< M	≥ M	< M	≥ M	< M	≥ M	< M	≥ M
PF	60.6	60.7	+4.6	+4.4	+1.4	+2.7	+2	+1.4
RP	35.7	41.2	+26.4*	+9.7	+15.3*	+25.4*	+14.3*	+18.5*
BP	45.4	47.3	+11.1*	+5.8*	+7.7*	+8.2*	+8.4*	+7.8
GH	51.2	49.0	+7.3*	+2.9	+0.8	+5.2	+2	+6.3*
VT	44.2	41.3	+7*	+6.2*	+4.9*	+7.3*	+3.7	+8*
SF	60.1	61.9	+10.3*	+1.5	+5.5*	+6.9	+8.1*	+3.6
RE	44.6	43.1	+19.7*	+13.7*	+0.7	+15.9*	+14.8*	+10.9
MH	47.8	46.0	+7.1*	+4.4*	+2.9	+8.5*	+2.4	+9.1*
PCS	38.9	40.1	+3.4*	+1.5*	+3.6*	+3.7*	+2.7	+2.5
MCS	39.4	38.0	+5.3*	+2.7	+1.3	+4.2	+2.2	+2.9

*p<0.05

Tableau 10 : Scores du SF-36v2 en préopératoire, à 3 mois, à 6 mois et à un an après la parathyroïdectomie en fonction de la calcémie

c) En fonction de l'âge (< ou ≥ 70 ans)

Après avoir testé différents cut-off, nous avons choisi 70 ans. C'est à partir de 70 ans qu'on observait une différence intéressante statistiquement entre les 2 groupes. Soixante-sept patients avaient un âge inférieur à 70 ans en préopératoire et 49 patients avaient un âge supérieur ou égale à 70 ans.

1) Données biologiques

A un an post-opératoire, tous les paramètres biologiques (calcémie, phosphorémie, parathormonémie, vitamine D et créatinine) étaient améliorés de façon significative quel que soit l'âge du patient.

2) Symptômes non spécifiques (Tableau 11)

- Concernant les symptômes non spécifiques, les patients âgés de moins de 70 ans avaient une amélioration significative à 3 mois post-opératoire de 12 symptômes sur 26 : perte d'appétit, perte de poids, polydipsie, douleurs osseuses, amyotrophie, faiblesse musculaire, nausée, constipation, asthénie, humeur dépressive, labilité de l'humeur et anxiété. A 6 mois post-opératoire, 7 symptômes sur 26 étaient améliorés de façon significative : perte d'appétit, polydipsie, douleurs osseuses, amyotrophie, faiblesse musculaire, asthénie et labilité de l'humeur. A un an post-opératoire, 9 symptômes sur 26 avaient été améliorés de façon significative : perte d'appétit, polydipsie, céphalées, douleurs osseuses, faiblesse musculaire, constipation, asthénie, labilité de l'humeur et anxiété.

- Pour les patients âgés de plus de 70 ans, à 3 mois post-opératoire, 7 symptômes sur 26 avaient été améliorés : perte d'appétit, polydipsie, douleurs musculaires, douleurs abdominales, asthénie, humeur dépressive et labilité de l'humeur. A 6 mois post-opératoire, 4 symptômes sur 26 avaient été améliorés : perte d'appétit, polydipsie, constipation et asthénie. A un an post-opératoire, 4 symptômes sur 26 avaient été améliorés : perte d'appétit, polydipsie, céphalées et asthénie.

Symptômes	Préopératoire		3 mois		6 mois		1 an	
	<70 ans	≥70 ans	<70 ans	≥70 ans	<70 ans	≥70 ans	<70 ans	≥70 ans
Perte d'appétit	20.9	22.5	4.5*	8.3*	9.7*	14.0*	8.6*	4.4*
Perte de poids	22.4	27.1	10.5*	12.5	17.7	11.6	13.6	15.9
Polydipsie	28.4	30.6	11.9*	13.0*	9.7*	4.8*	6.9*	2.2*
Polyurie	25.4	26.5	16.4	21.3	17.7	11.6	10.2	13.6
Céphalées	23.9	20.4	13.4	14.9	14.5	11.6	15.8	11.1*
Démangeaisons	14.9	10.2	10.5	10.4	13.1	16.7	8.5	20.0
Douleurs osseuses	46.3	40.8	26.9*	29.8	27.4*	25.6	30.5*	36.4
Douleurs articulaires	38.8	36.7	34.3	42.6	33.9	38.1	32.2	47.7
Douleurs musculaires	27.3	22.9	22.7	15.2*	23.0	28.6	24.1	26.7
Amyotrophie	15.4	28.6	9.0*	19.2	11.3*	16.7	8.6	20.0
Faiblesse musculaire	35.8	38.3	21.2*	34.8	19.4*	34.9	20.7*	26.7
Difficultés à se mobiliser	13.6	23.9	10.5	26.0	16.4	16.3	11.9	22.2
Gout	4.6	10.2	7.5	8.3	8.1	7.0	5.2	8.9
Nausée	9.0	6.1	3.0*	0.0	9.7	0.0	6.8	2.2
Douleur abdominale	16.4	12.2	25.4	6.3*	22.6	11.9	17.0	11.6
Distension abdominale	42.4	29.2	40.9	22.2	38.6	25.6*	32.2	34.1
Constipation	32.8	20.8	19.4*	13.0	19.7	9.3	22.0*	11.4
Ulcère	16.7	6.3	15.4	14.9	20.3	9.3	13.8	14.3
Pancréatite	6.1	2.0	6.2	0.0	4.9	2.4	6.8	4.8
Asthénie	59.7	43.8	34.9*	25.5*	39.4*	20.9*	32.2*	23.3*
Humeur dépressive	28.4	24.5	16.4*	19.2*	16.4	14.0	13.6	13.6
Labilité de l'humeur	23.9	30.6	17.9*	14.9*	18.0*	11.6	15.3	18.2
Irritabilité	28.8	24.5	25.4	14.9	27.9	18.6	20.3	15.9
Anxiété	47.7	54.2	36.7*	29.8	50.8	33.3	35.6*	31.8
Perte de mémoire	19.7	31.3	18.2	25.6	25.8	31.0	20.3	32.6
Infarctus	43.8	45.8	35.4	56.5	39.3	57.1	49.2	54.8

Tableau 11 : Symptômes non spécifiques en préopératoire, à 3 mois, 6 mois et un an post-opératoire en fonction de l'âge préopératoire (< ou > à 70 ans)

(*p<0.05)

3) Score SF-36v2 (Tableau 12)

▪ Pour le score SF-36v2, chez les patients âgés de moins de 70 ans, à 3 mois post-opératoire, tous les paramètres étaient améliorés de façon significative sauf le fonctionnement physique. A 6 mois post-opératoire, les paramètres suivants étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'état général mental, l'activité physique, les relations sociales et la vitalité. A un an post-opératoire, 6 paramètres étaient améliorés de façon significative : la douleur physique, l'état général mental, l'émotivité, l'activité physique, les relations sociales et la vitalité. Le score global physique était lui aussi amélioré.

▪ Pour les patients âgés de plus de 70 ans, à 3 mois post-opératoire, les paramètres suivants (5 paramètres) étaient améliorés l'état général mental, l'émotivité, l'activité physique et la vitalité. A 6 mois post-opératoire, les paramètres suivants étaient améliorés : l'état général physique, l'activité physique et la vitalité. A un an post-opératoire, seule l'activité physique était significativement améliorée.

	Préopératoire		3 mois		6 mois		1 an	
	<70 ans	≥70 ans	<70 ans	≥70 ans	<70 ans	≥70 ans	<70 ans	≥70 ans
PF	65.6	53.9	+3.7	+5.6	+2.5	+1.1	+3.6	-1.0
RP	39.7	36.9	+19.3*	+16.2*	+15.6*	+20.4	+18.6*	+19.6*
BP	44.9	48.4	+12.5*	+2.8	+10.2*	+4.8	+12.1*	+2.6
GH	51.1	48.7	+5.2	+5.2*	-0.4	+8.3	+2.9	+5.8
VT	42.0	43.9	+7.4*	+5.3*	+6.5*	+5.5	+6.4*	+5
SF	57.7	65.6	+7*	+3.9	+6.6*	+5.3	+7.8*	+3.1
RE	45.8	41.8	+17.3*	+15.5	+5.6	11.8	+11.5*	+14.6
MH	46.2	47.8	+6.9*	+4.1	+5.7*	+11.8	+5.2*	+6.4
PCS	40.6	38.0	+2.6*	+1.7	+3.0*	+4.5	+3.5*	+1.1
MCS	38.0	39.7	+4.6*	+12.2*	+2.4	3.9	1.9	+4.9

*p<0.05

Tableau 12 : Scores du SF-36v2 en préopératoire, à 3 mois, à 6 mois et à un an après la parathyroïdectomie en fonction de l'âge

13. Score

Le but du score est de mettre en évidence les patients qui ne bénéficieront pas de la chirurgie. Nous obtenions 95 patients incluables dans l'analyse (ceux ayant tous les critères demandés, à savoir âge défini en préopératoire, calcémie connue en préopératoire, réponses au SF36 en préopératoire et à un an, réponse au questionnaire symptomatique en préopératoire).

Parmi les 95 patients, 54 avaient moins de 70 ans, 25 avaient une calcémie inférieure à 2.6 et 41 voyaient leur qualité de vie se dégrader ou stagner entre la période préopératoire et la visite à un an (question 2 du SF36v2).

La régression logistique réalisée sur ces 95 patients permettait de comprendre la dégradation ou la stagnation de la qualité de vie en fonction de l'âge du patient (<70 ans vs ≥ 70 ans), de la calcémie (<2.6 vs ≥ 2.6), et des 26 items spécifiques (binarisés : présence ou non du symptôme) mesurés en préopératoire.

Les variables ont été retenues à partir du questionnaire de symptômes non spécifiques, de l'âge et de la calcémie, au seuil alpha de 10%. Si on prenait le seuil alpha de 5%, peu de variables sortaient. A l'aide des variables retenues, on pouvait calculer un score de prédiction de la dégradation de la qualité de vie, à partir duquel il est possible de déterminer la probabilité de dégradation ou de stagnation de la qualité de vie du patient, grâce à la relation :

Probabilité d'une dégradation ou d'une stagnation = exponentielle (score) / (1+ exponentielle (score))

Le score est donc calculable de la manière suivante (Tableau 13) :

Variable	Modalité	Points	Résultat
Age du patient	<70	0	
	≥70	1.11	
Perte de poids	Oui	-1.66	
	Non	0	
Douleur abdominale	Jamais ou parfois	0	
	Souvent ou toujours	-2.05	
Distension abdominale	Jamais ou parfois	0	
	Souvent ou toujours	1.08	
Asthénie	Jamais ou parfois	0	
	Souvent ou toujours	-1.76	
Humeur dépressive	Jamais ou parfois	0	
	Souvent ou toujours	1.39	
		Total	
		Correction	-0.10
		Score	
		Probabilité ($\exp(\text{score})/(1+\exp(\text{score}))$)	

Tableau 13 : Score préopératoire

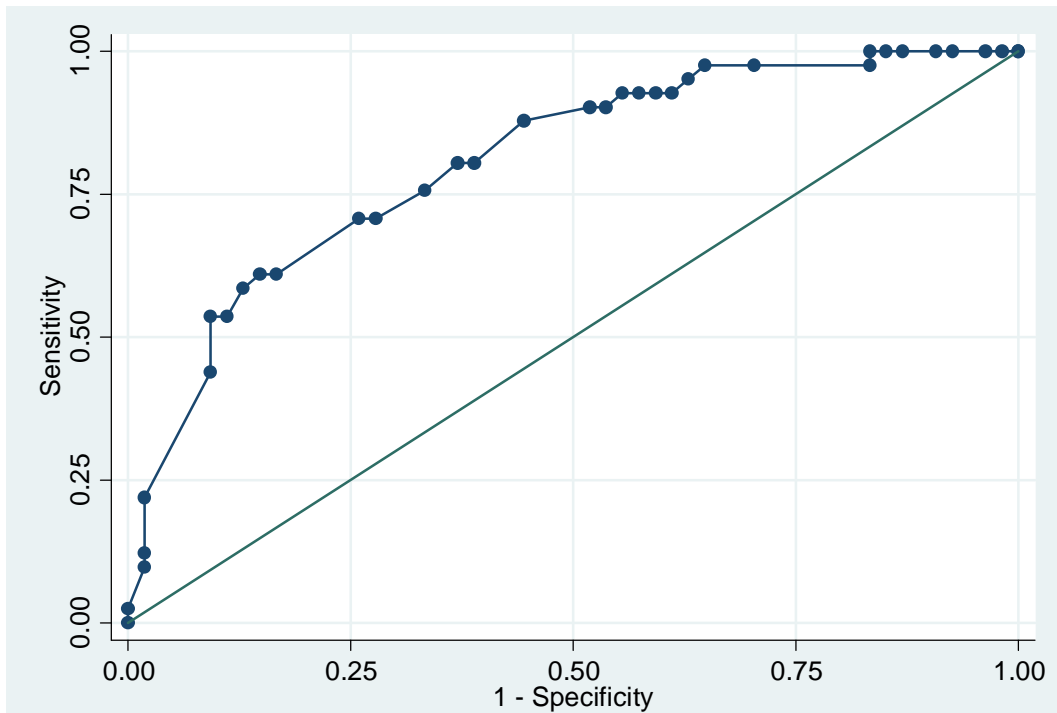
Pour exemple patient ayant une qualité de vie s'améliorant, de moins de 70 ans, avec asthénie et humeur dépressive. Lorsque nous remplissons le tableau, nous obtenons le score suivant (Tableau 14) :

Variable	Modalité	Points	Résultat
Age du patient	<70	0	0
	≥70	1.11	
Perte de poids	Oui	-1.66	0
	Non	0	
Douleur abdominale	Jamais ou parfois	0	0
	Souvent ou toujours	-2.05	
Distension abdominale	Jamais ou parfois	0	0
	Souvent ou toujours	1.08	
Asthénie	Jamais ou parfois	0	-1.76
	Souvent ou toujours	-1.76	
Humeur dépressive	Jamais ou parfois	0	1.39
	Souvent ou toujours	1.39	
		Total	-0.37
		Correction	-0.10
		Score	-0.47
		Probabilité (exp(score)/(1+exp(score)))	38.5%

Tableau 14 : Exemple de score préopératoire

Le patient a donc une probabilité de dégradation ou de stagnation en préopératoire de 38,5%.

Nous avons ensuite réalisé une courbe de ROC (Courbe 1).

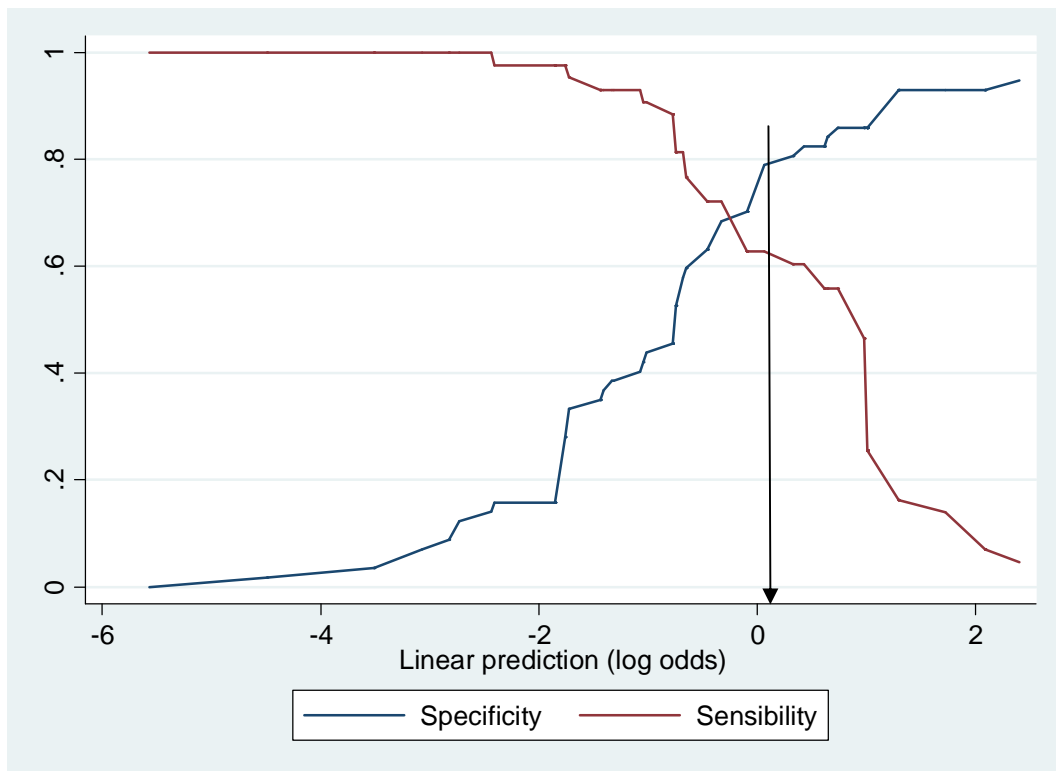


Courbe 1 : Courbe ROC (sensibilité en fonction de la spécificité)

L'aire sous la courbe est de 0.81. On voit sur cette courbe qu'il est possible d'atteindre une spécificité de l'ordre de 90% avec une sensibilité de l'ordre de 55%.

Nous avons privilégié la spécificité afin de faire bénéficier le plus de patients à la chirurgie.

Le graphique ci-dessous nous montre la valeur de la sensibilité et de la spécificité en fonction du score (Courbe 2).



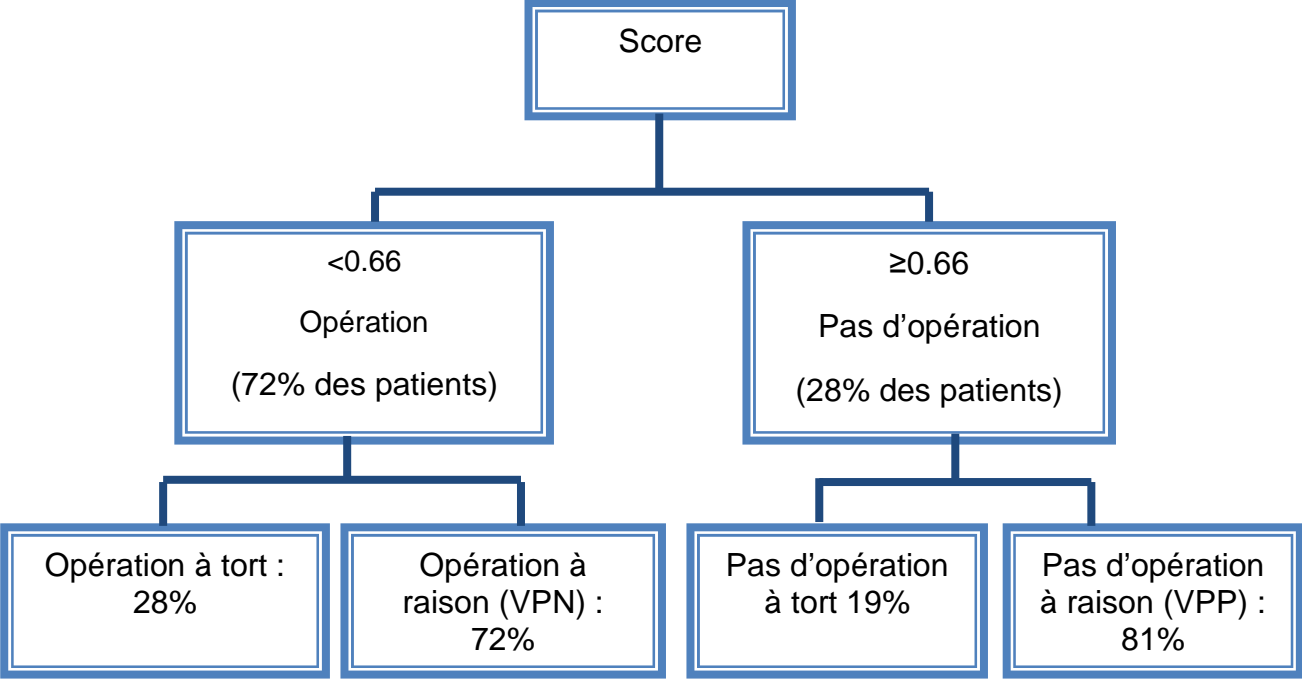
Courbe 2 : Courbe linéaire de prédiction en fonction de la sensibilité et la spécificité du score

Le seuil sur le score correspondant serait d'environ 0.66 (correspondant à une probabilité de dégradation ou de stagnation de la qualité de vie de l'ordre de 66%).

Avec ce seuil, environ 75% des patients seraient bien classés, la spécificité serait de l'ordre de 91% et la sensibilité de l'ordre de 54%. On retrouverait ainsi 91% des individus ayant eu une dégradation ou une stagnation de leur qualité de vie. La valeur prédictive positive (VPP) serait de 81% : si le score dépasse 66%, on a 81% de chance d'avoir affaire à un patient dont la qualité de vie va se dégrader ou stagner après l'opération.

Avec cette hypothèse, dans l'échantillon de 95 patients, on aurait pu éviter 27 opérations (28% des opérations). Parmi ces 27 opérations, 22 auraient été évitées à raison (patients qui ont vu leur qualité de vie se dégrader ou stagner) et 5 auraient été évitées à tort (patients qui ont vu leur qualité de vie s'améliorer après l'opération). Le taux d'opération évitées à raison est donc de $22/27=81\%$ (VPP).

L'arbre décisionnel qui en découle est donc celui-ci (Arbre décisionnel 1).



Arbre décisionnel 1 : Arbre décisionnel en fonction du score

IV. DISCUSSION

La prise en charge des HPT modérées asymptomatiques fait toujours débat dans la littérature. La plupart des chirurgiens endocriniens pensent que tous les patients avec une hyperparathyroïdie primaire doivent être considérés comme des candidats à la chirurgie, qui reste le seul traitement curatif. Pour d'autres, certains sous-groupes de patients pourraient bénéficier d'une surveillance. Les critères opératoires retenus ne reposent que sur des données biologiques ou sur la DMO, or ces patients ont des symptômes non spécifiques qui affectent leur qualité de vie. Malheureusement ces symptômes ne sont pas pris en compte dans les critères opératoires du NIH 2002 revus en 2009. Déjà en 1981, *Scholz et Purnell* dans une étude prospective sur 10 ans, montraient que 27% des patients asymptomatiques avaient une évolution de la maladie, définie par le développement d'au moins un critère du NIH (43). Vingt ans plus tard, *Silverberg*, dans une étude prospective sur 10 ans, montrait que 27% des patients asymptomatiques avaient une évolution de la maladie, définie par le développement d'au moins un critère du NIH (le plus souvent diminution de la densité osseuse). Il concluait qu'on pouvait envisager une surveillance si l'HPTI était modérée et asymptomatique, mais cette étude ne prenait pas en compte les symptômes non spécifiques et a probablement sous-estimé les patients avec une progression de la maladie (32). Actuellement, de nombreuses études sont publiées montrant une amélioration de la qualité de vie chez les patients opérés d'HPTI modérée (42,44–46). Mais ces symptômes non spécifiques et leur effet présumé sur la qualité de vie ne sont pas actuellement des critères clairs pour poser l'indication d'une parathyroïdectomie.

Le but de notre travail prospectif était d'évaluer, chez les patients avec une HPTI modérée (ne présentant pas les critères NIH 2002), l'évolution de certains symptômes non spécifiques et la qualité de vie (évaluée par le SF-36v2) avant et après traitement chirurgical (à 3, 6 mois et un an post opératoire). Notre étude montre chez les patients atteints d'HPT modérée, une amélioration des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie à un an. L'analyse en sous-groupes nous

permet de mettre en évidence une amélioration plus importante de ces symptômes et de la qualité de vie dans les sous-groupes âge <70 ans, calcémie ≥ 2.6 mmol/l et PTH ≥ 92.70 pg/L. Enfin nous avons pu grâce à cette étude, créer un score préopératoire clinique prédictif de la stagnation ou la dégradation des symptômes en postopératoire, qui reste à valider par une prochaine étude.

En préopératoire, tous les patients étaient atteints d'HPTI modérée et ne présentaient pas les critères du NIH 2002. Cent seize patients ont été inclus dans l'étude. Le bilan biologique mettait en évidence une valeur médiane de la calcémie à 2.67mmol/L [2.5-2.85], de la phosphorémie à 0.82mmol/L [0.34-2.87] et de la parathormonémie à 92.70pg/L [38.10-310.00]. En préopératoire, les patients atteints d'HPTI modérée présentaient une absence de symptômes classiques (lithiases rénales, atteintes osseuses, troubles neuromusculaires) mais la présence de symptômes non spécifiques, notamment : asthénie, fatigabilité musculaire, irritabilité, anxiété, troubles de la mémoire, dépression, labilité de l'humeur, polyurie, polydipsie, constipation et météorisme abdominal. Dans notre étude, en préopératoire, les symptômes les plus souvent rencontrés étaient : la perte de poids (75,7%), l'asthénie (53%), l'anxiété (50.4%), les antécédents vasculaires (44.6%), les douleurs osseuses (44%), la faiblesse musculaire (36.8%) et la distension abdominale (36.9%). Les patients remplissaient aussi le questionnaire Sf36v2. En préopératoire, la valeur du MCS et du PCS étaient respectivement de 39/100 et 40/100.

Le bilan d'imagerie comportait, comme le recommande l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE), une échographie et une scintigraphie au MIBI. En fonction de la concordance de ces examens, une voie élective peut être réalisée. A l'inverse, en cas de discordance une cervicotomie bilatérale est à préférer pour l'exploration des 4 glandes. Dans notre étude, tous avaient une scintigraphie au MIBI associée à une échographie.

En peropératoire, malgré le fait que l'échographie cervicale et la scintigraphie étaient concordantes dans 53% des cas, il n'y avait que 17% de cervicotomies unilatérales et 5% de vidéo-assistées. De nombreuses équipes réalisent encore de principe une cervicotomie bilatérale d'emblée. Dans notre étude, la morbidité de la

chirurgie était faible (3%) sans paralysie récurrentielle définitive. Ces résultats sont concordants avec la littérature (39).

Concernant l'imagerie, les facteurs de visualisation sont la taille de l'adénome et le taux de PTH (23). Dans l'HPTI modérée, le taux de PTH étant plus bas, nous pouvons nous poser la question de la sensibilité de ces examens. Dans notre étude, 71 patients avaient une échographie contributive (61%) et 97 patients avaient une scintigraphie contributive (83%). Soixante-deux patients (53%) avaient une échographie et une scintigraphie concordante, localisant l'adénome au bon endroit. Ces résultats sont plutôt en faveur de la scintigraphie, l'échographie cervicale étant opérateur dépendant. L'étude d'*Ansquer et al.* confirme ces résultats avec une sensibilité de la scintigraphie supérieure à celle de l'échographie (23). Cette sensibilité pouvait être encore augmentée (92%) quand la scintigraphie était couplée au scanner et lorsque la PTH était élevée.

Dans notre étude, nous n'avions que très peu d'atteintes multiglandulaires (9 patients). Pourtant, *Carneiro-Pla et al.* ont rapporté une incidence plus élevée des atteintes multiglandulaires chez les patients atteints d'HPTI modérée (47). L'étude portait sur 343 patients : 301 présentait une HPTI classique et 42 une HPTI modérée. Treize pourcent des patients avec une HPTI classique avaient une atteinte multiglandulaire contre 33% chez les patients atteints d'une HPTI modérée. Plus récemment, *Lew and Irvin* ont rapporté leur expérience dans le management de l'HPTI modérée avec 10 ans de suivi (48). Seul 4% de ces malades avaient une atteinte multiglandulaire. Dans cette série, l'exploration bilatérale n'était pas systématiquement effectuée. Les auteurs s'aidaient du dosage per-opératoire de la PTH. L'étude française de *Sebag et al.* a montré que la négativité de la scintigraphie au MIBI était un facteur d'atteinte multiglandulaire (49). Cette étude portait sur 213 patients dont 38 avec une scintigraphie négative. Sur ces patients, 31% avaient une atteinte multiglandulaire contre 3.6% pour les patients avec une scintigraphie positive. Dans notre étude, tous les patients avec une atteinte multiglandulaire n'avaient pas une scintigraphie négative, seulement 3 (33%). Ces chiffres sont concordants avec cette étude, mais nous n'avions que peu d'atteintes multiglandulaires. Enfin une étude rétrospective récente met en évidence 33%

d'hyperplasie si la scintigraphie MIBI était négative couplée à une atteinte neurocognitive, 53.3% si la scintigraphie MIBI était négative couplée à 2 atteintes neurocognitives et 100% si associée à 3 atteintes neurocognitives en préopératoire (50). Dans notre étude, nous n'avons pas étudié, le risque d'atteinte multiglandulaire lorsque la scintigraphie était négative avec plus ou moins l'association à des signes neurocognitifs préopératoires.

Puis, nous nous sommes intéressés à l'analyse des résultats biologiques. Dans notre étude, tous les paramètres (calcémie, phosphorémie, parathormonémie et 25 OH-vitamine D) étaient normalisés en post-opératoire de façon significative avec des médianes dans les normes. L'analyse en sous-groupe (calcémie, PTH, âge) a montré que les paramètres étaient tous normalisés en post-opératoire de manière significative sauf la 25 OH-Vitamine D lorsque la calcémie était inférieure à 2.6mmol/L. En effet, la carence en 25- Hydroxyvitamine D n'était pas corrigée en post-opératoire. Dans l'analyse globale, 98% des patients avaient un bilan normal à 3 mois post opératoire. Seize patients (13%) présentaient une PTH élevée à 3 mois (> 60ng/L) alors que la calcémie était normale. Ils étaient encore 2 à un an avec une PTH élevée. Plusieurs études rapportent la persistance d'une PTH élevée après parathyroïdectomie malgré une normalisation de la calcémie (50,51). Environ 30% des patients opérés ont une PTH élevée en postopératoire. La PTH est indosable juste après la chirurgie puis réaugmente jusqu'au 2^{ème} mois. Elle reste stable jusqu'au 6^{ème} mois pour diminuer ensuite : cette cinétique se retrouve même chez les patients avec une PTH élevée en postopératoire. Les patients avec une PTH élevée en postopératoire auraient en préopératoire un taux de PTH et une créatinine plus élevés, un taux de vitamine D plus bas que les patients avec un taux de PTH normal en post opératoire. Dans notre étude, les patients avec une PTH élevée en postopératoire avaient une médiane de PTH supérieure à la médiane de l'analyse globale en préopératoire (115.1 pg/L versus 92.70 pg/L). Trois patients présentaient une calcémie > 2.6mmol/l et une PTH > 60ng/L à 3 mois (non guéris). Un seul patient n'était pas normalisé à un an avec une calcémie élevée, il s'agissait d'un patient atteint d'hyperplasie glandulaire. Celui-ci n'était donc pas guéri.

Une nouvelle entité de patient chez les patients atteints d'HPTI modérée a été mise en évidence ces dernières années dans la littérature. Il s'agit de patients atteints d'HPTI modérée normocalcémique. La définition exacte des patients atteints d'HPTI modérée normocalcémique est : une PTH élevée et une calcémie totale et ionisée normale (52). Il est convenu, faute de données dans la littérature, de faire un traitement chirurgical si les patients répondent aux critères NIH 2002 (53). De plus, il faut vérifier l'absence d'hypovitaminose D pouvant expliquer une augmentation isolée de la PTH. Il faut donc compléter les patients carencés et refaire un bilan par la suite. Dans notre étude les patients avaient une carence en vitamine D, puisque la médiane de celle-ci était de 24.9µg/L [7.2 ; 68.2]. Nous ne savons pas si ces patients étaient supplémentés en préopératoire. Enfin, il était vérifié que ceux-ci ne présentaient pas une hypocalciurie préopératoire. Dans notre étude, 33 patients (28%) correspondaient à cette identité de patients (HPTI modérée normocalcémique). Sur ces 33 patients, 4 avaient une atteinte multiglandulaire (12%). Les 29 autres présentaient un adénome. Cette augmentation de l'atteinte multiglandulaire était aussi retrouvée dans la littérature (54). Lorsque nous regardons l'évolution naturelle de cette entité, nous voyons que 22% de ces patients deviennent hypercalcémiques dans le temps. La majorité a d'ailleurs déjà une atteinte ostéoporotique (55). *Silverberg et al*, concluaient qu'il fallait mieux les opérer tôt pour limiter l'atteinte osseuse (56). La littérature nous montre aussi que ces patients sont autant à risque cardiovasculaire que les patients avec une hypercalcémie (57). Enfin une étude montre une amélioration de la qualité de vie après parathyroïdectomie (58). Dans notre étude, les patients ayant une calcémie inférieure à 2.6 mmol/l avaient à un an, une amélioration de 2 symptômes non spécifiques (la polydipsie et l'asthénie) et de 2 paramètres du score SF36v2 (la douleur physique et les relations sociales). Même si cette amélioration était moins importante que dans le groupe avec hypercalcémie, il reste quand même une amélioration. Tous ces éléments sont en faveur de la chirurgie première dans la prise en charge de ces patients. En effet, la prise en charge tôt pourrait éviter la formation de lésions osseuses, cardiovasculaires et améliorer la qualité de vie. Malheureusement aucune étude comparant les patients opérés versus surveillance, pour ce type d'atteinte, n'existe pour le moment.

Plusieurs études rétrospectives et prospectives montrent que ces patients ne sont pas vraiment asymptomatiques mais présentent des symptômes non spécifiques, qui sont difficiles à rattacher à l'HPTI primaire et à évaluer (59,60). *Joborn* en 1989 avait déjà utilisé un score psychiatrique, le Hopkins Symptom Checklist, pour comparer un groupe contrôle avec des patients atteints d'HPTI : certains symptômes psychiatriques étaient présents plus souvent dans le groupe HPTI que dans le groupe contrôle. Les symptômes les plus souvent retrouvés étaient l'anxiété, la dépression et les troubles cognitifs (61). L'équipe de *Clark* (San Francisco) publiait en 1992 une étude sur 42 patients avec une HPTI : les symptômes les plus fréquemment retrouvés en préopératoire étaient l'asthénie, la faiblesse musculaire, les douleurs osseuses et articulaires et l'hypertension artérielle, cela quel que soit le taux de calcémie préopératoire (normal, modéré ou élevé) (62). En nous aidant de ces différentes études et de l'étude de *Caillard et al.*, (42), nous avons réalisé le questionnaire des symptômes non spécifiques, utilisé dans ce travail. Ce travail prospectif montre que les patients atteints d'une hyperparathyroïdie modérée présentent des symptômes non spécifiques, que sont notamment l'asthénie, la fatigabilité musculaire, l'irritabilité, l'anxiété, les troubles de la mémoire, la dépression, la labilité de l'humeur, la polyurie, la polydipsie, la constipation et le météorisme abdominal. Dans notre étude, nous avons montré qu'il y avait une diminution significative des symptômes à 3 mois (21 symptômes sur 26). A 6 mois, 7 symptômes étaient améliorés et enfin à un an, 11 symptômes sur 26 étaient améliorés : perte d'appétit, polydipsie, polyurie, céphalées, douleurs osseuses, constipation, asthénie, dépression, labilité de l'humeur, irritabilité et anxiété. Dans l'étude de *Caillard et al.* (42), les patients n'ayant pas les critères NIH 2002, avaient une amélioration à un an de la perte d'appétit, de la perte de poids, des nausées et des céphalées. Une étude récente, randomisée, chirurgie versus surveillance, chez des patients atteints d'HPTI modérée nous montre que les patients opérés avaient une amélioration de leur sommeil et de leur fonction cérébrale par rapport aux patients surveillés. Ces résultats étaient corrélés à la diminution de la PTH. Cette étude ne portait que sur 18 patients, il est donc difficile de conclure (63).

Nous avons voulu ensuite connaître l'impact de l'HPTI modérée sur la qualité de vie et son évolution après guérison chirurgicale. De nombreux scores de qualité de vie se sont développés, notamment le Medical Outcomes Study Short-Form Health Survie (SF-36). Celui-ci est un score général de qualité de vie, applicable à tout type de pathologie. Les études de qualité de vie sur le SF-36 contribuent à prouver que la majorité des patients avec une HPTI ne sont pas vraiment asymptomatiques, puisqu'ils ressentent une amélioration significative de leur qualité de vie après chirurgie curatrice. Ces patients ont en fait des symptômes non spécifiques qui affectent leur qualité de vie (64). Dans notre série nous n'avons pas pu comparer nos patients à la population générale car il n'existe pas actuellement de score SF-36v2 normalisé pour la population française. Chaque patient était son propre témoin en pré et post-opératoire. Notre étude a montré en préopératoire un score mental global et un score physique global respectivement de 39/100 et 40/100. Aucune étude dans la littérature ne compare la qualité de vie préopératoire des patients atteints d'HPTI modérée à une population témoin. Nous ne savons pas si ces patients ont une qualité de vie altérée en comparaison à une population non malade du même âge et du même sexe. Notre étude a montré qu'il y avait une amélioration significative au 3^{ème} mois de la qualité de vie mesurée par le score SF-36v2. Cette amélioration significative était retrouvée pour tous les paramètres du score. Six mois après la parathyroïdectomie, une amélioration significative persistait pour 5 paramètres : l'activité physique, la douleur physique, la vitalité, les relations sociales et l'état général mental. Il y avait aussi une amélioration significative du score physique global et du score mental global. un an après la parathyroïdectomie, le score mental global et le score physique global étaient respectivement de 41/100 et 42/100. Il y avait une amélioration significative de 6 paramètres : l'activité physique, la douleur physique, la vitalité, les relations sociales, l'émotivité et l'état général mental. Il y avait aussi une amélioration significative du score physique global mais pas du score mental global. L'étude de *Caillard et al.* (42), nous montrait chez les patients n'ayant pas les critères NIH 2002 (27 patients), une amélioration à un an du score global physique et mental. Plusieurs études ont montré une amélioration de la qualité de vie après chirurgie chez les patients opérés d'HPTI modérée (44,46,64,65).

L'analyse en sous-groupe nous montrait quant à elle, une amélioration plus importante des symptômes à un an chez les patients de moins de 70 ans (9 versus 4 symptômes). Nous savons qu'en vieillissant, les individus présentent plus de symptômes non spécifiques notamment de troubles de l'humeur, de douleurs osseuses, articulaires,... Ces résultats sont donc cohérents. L'asthénie était tout de même améliorée ainsi que la perte d'appétit, les céphalées et la polydipsie, chez les patients de plus de 70 ans. La majorité des études montre une amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Mais les patients ont un peu plus de 50 ans, et donc ne sont pas aussi âgés que dans notre étude (66). Concernant l'âge, différentes études nous montrent que la chirurgie est possible chez les personnes âgées avec un maintien voire même une amélioration de la qualité de vie. L'étude d'*Egan et al.*, nous montre chez 50 patients âgés de plus de 80 ans atteints d'HPTI opérés, que la qualité de vie était maintenue et non améliorée mais l'étude ne comportait que 10 questionnaires remplis (67). Dans notre étude les patients âgés de plus de 70 ans avaient une stabilité de leurs symptômes avec une augmentation de la perte de mémoire et des douleurs articulaires. Malheureusement aucune étude ne s'intéresse spécifiquement à l'intérêt de la chirurgie chez les patients atteints d'HPTI modérée, âgés de plus de 70 ans. De plus, dans notre étude, lorsque la calcémie était ≥ 2.6 mmol/L, il y avait une amélioration plus importante à un an des symptômes non spécifiques (11 versus 2 symptômes) en comparaison aux patients avec une calcémie < 2.6 mmol/L. Les symptômes apparaissent probablement au long cours de la maladie. Enfin, pour la valeur de la PTH, lorsque celle-ci était très augmentée, il y avait une augmentation des symptômes améliorés (8 versus 6 symptômes) à un an. On mettait donc en évidence dans notre étude, une meilleure amélioration des paramètres du score SF36v2 quand la calcémie était ≥ 2.6 mmol/L, la PTH ≥ 92.70 pg/L et enfin quand l'âge était < 70 ans.

Au regard des résultats obtenus, nous pouvons nous demander si cette amélioration de la qualité de vie n'est pas insuffisante chez les patients âgés de plus de 70 ans. Nous pouvons donc nous demander s'il y a un intérêt ou non à les opérer chez des patients asymptomatiques d'un point de vue clinique.

Enfin, le score SF-36 est un score général de qualité de vie mais il semble être insuffisant pour mesurer le changement dans beaucoup de symptômes liés à l'HPTI modérée. Plusieurs études ont tenté de développer des scores plus spécifiques de l'HPT, mais aucun sur l'HPTI modérée. *Pasiaka* dès 1998, dans une étude prospective comparant des patients atteints d'HPTI avec des patients ayant un nodule thyroïdien non toxique, a utilisé un questionnaire développé dans une étude précédente rétrospective comportant 13 items. Il existait plus de symptômes dans le groupe HPTI que dans le groupe thyroïde en préopératoire ($p < 0.01$). Les symptômes les plus souvent rapportés dans le groupe HPTI étaient la sensation de fatigue, la faiblesse musculaire, puis les douleurs osseuses, les troubles mnésiques, l'humeur labile, la polydipsie et l'irritabilité. Il existait une amélioration significative des symptômes entre la période préopératoire et la période postopératoire immédiate (entre 7 et 10 jours postopératoires). Cette étude portant sur 63 patients ayant une HPTI avait permis de valider de façon prospective un score appelé PAS score, spécifique de l'HPT (68). Ce même score a été utilisé en 2002 dans une étude multicentrique (Canada, Australie et Etats-Unis), portant sur 203 patients, toujours en comparaison avec un groupe thyroïde : l'amélioration du PAS score était confirmée en postopératoire dans cette étude, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie. Les symptômes les plus fréquents en préopératoire étaient les douleurs osseuses et articulaires, la fatigabilité, la dépression, la faiblesse, l'humeur labile et troubles de la mémoire (69). Une étude prospective comparant un groupe ayant les critères NIH et un groupe n'ayant pas les critères NIH avec un groupe témoin, montrait que même les patients sans les critères NIH étaient plus symptomatiques que ceux du groupe témoin et avaient un score PAS similaire à ceux qui avaient au moins un critère NIH. L'amélioration du score PAS en postopératoire était indépendante de l'existence ou non d'un critère du NIH (70). Nous n'avons pas repris le score PAS mais avons tenté de développer un autre score qui reprenait certains items du PAS et d'autres symptômes non spécifiques retrouvés dans la littérature. Notre étude a pu mettre en évidence un score préopératoire clinique avec les items pertinents à demander en préopératoire : l'âge, la présence ou non en préopératoire d'une perte de poids, de douleur abdominale, de distension abdominale, d'asthénie et d'humeur dépressive. Grâce à la réalisation en préopératoire de celui-ci, nous aurions pu éviter 27

interventions dont 22 à raison. Cinq seulement auraient été évitées à tort (19%). La VPP est de 81%. Il s'agit d'un score clinique. Nous n'avons pas pu mettre la DMO (non réalisée dans notre étude), ni l'évolution cardiaque après chirurgie. Il s'agit donc d'un biais important de notre étude, puisque les atteintes osseuses et cardiaques sont fréquentes. Dans le futur, nous envisageons de réaliser une DMO et une échographie cardiaque préopératoire et à un an, chez ces patients atteints d'HPTI modérée. Ainsi, nous visualiserons si nous devons ajouter dans notre score clinique ces éléments. Enfin, notre étude n'a pas le design adéquat pour pouvoir valider ce score. Il faudra dans un futur proche le valider et l'améliorer pour augmenter sa VPP, grâce à une étude similaire prospective utilisant en systématique ce score clinique chez des patients atteints d'HPTI modérée en préopératoire.

Notre étude comporte quelques biais. Notre protocole n'a pas pu faire une étude randomisée avec comme contrôle des patients atteints d'HPTI modérée, non opérés et ayant un traitement médical. Cela n'a pas été possible probablement car l'étude était menée par des chirurgiens endocrinien qui ne sont en général amenés à voir que des patients devant ou souhaitant se faire opérer. La sélection des patients dans cette étude pouvait potentiellement quant à elle introduire un biais, puisque les patients dont la qualité de vie était améliorée remplissaient plus volontiers les questionnaires. Cependant, plus de 88% des questionnaires étaient remplis au 6ème et 89% au 12ème mois. Pour cela les résultats de l'étude ne pouvaient pas être uniquement considérés comme un artefact lié au biais de sélection.

Nous n'avons pas pu faire une ostéodensitométrie osseuse en préopératoire. Cela n'était pas possible pour des raisons économiques. L'atteinte osseuse classique de l'HPTI est l'ostéite fibroscystique qui associe des résorptions sous périostées, des tumeurs brunes, des kystes osseux, des déminéralisations distales de la clavicule et un aspect « poivre et sel » sur les radiographies. Elle est actuellement très rare (<5%) et inexistante dans l'HPTI modérée. De nos jours, l'atteinte osseuse est recherchée par l'ostéodensitométrie et par histomorphométrie sur les biopsies osseuses, qui retrouvent une augmentation du catabolisme sur l'os cortical donc une diminution de la densité osseuse sur ces sites. Il est par ailleurs

difficile de faire la part de l'atteinte osseuse liée à l'HPTI modérée et celle liée à l'ostéoporose car l'HPTI touche préférentiellement les femmes ménopausées (21). Notre étude comportait 78% de femmes. Dans celle-ci, nous n'avions pas pu réaliser une ostéodensitométrie osseuse. Nous ne pouvions donc pas comparer l'évolution de la densité minérale osseuse après chirurgie. La littérature montre quant à elle une amélioration de la DMO après la chirurgie chez les patients atteints d'HPTI modérée, mais celle-ci reste modérée. L'étude de *Rao et al.*, portant sur 53 patients, montre une amélioration de la DMO 2 ans après la chirurgie, au niveau du col fémoral, du trochanter mais pas au niveau du rachis lombaire ni de l'avant-bras (64). Ces données sont partiellement confirmées dans une étude portant sur 191 patients randomisés en chirurgie versus surveillance qui montrait une amélioration de la DMO à 2 ans après chirurgie seulement au niveau du rachis lombaire (44). Il y avait aussi une amélioration au niveau du trochanter mais seulement chez les femmes opérées. Enfin, une récente méta-analyse montre que la chirurgie ou le traitement par biphosphonate ont les mêmes résultats à 2 ans sur la DMO (71). Par contre il n'y a pour le moment aucune étude sur la diminution du risque fracturaire après chirurgie chez les patients atteints d'HPTI modérée.

Nous n'avons pas pu non plus faire d'évaluation cardiovasculaire avant et après chirurgie. Concernant celle-ci, l'hypercalcémie est associée à une hypertension, une hypertrophie du ventricule gauche (dans plus de 80% des cas) et des calcifications du myocarde, des valves cardiaques (chez 40% des patients) et des artères coronaires (72). La parathormone a elle-même un effet chronotrope positif direct et des effets inotropes indirects sur le cœur. Le taux de PTH serait directement corrélé au risque cardio-vasculaire (13). Une étude récente a mis en évidence une corrélation positive entre le taux d'aldostérone et le taux de PTH préopératoire (73). L'incidence des infarctus du myocarde serait augmentée dans l'HPTI avec un risque relatif de 2.5 dans les dix ans avant la chirurgie. Le risque d'angor et d'insuffisance cardiaque serait lui aussi augmentée (74). Concernant l'HPTI modérée, l'étude de *Bollerslev et al.* montre que la chirurgie n'a aucun effet à 2 ans sur la diminution du risque cardiovasculaire (75). Dans une étude récente, publiée en 2011, *Persson et al.* comparent l'effet de la chirurgie à 2 ans chez des patients atteints d'HPTI modérée. Ces résultats étaient comparés à un groupe contrôle, non opéré, atteint

d'HPTI modérée. A 2 ans, il existait une différence significative sur l'index de masse du ventricule gauche et sur l'épaisseur du septum interventriculaire entre les 2 groupes en faveur du groupe chirurgie (76). De plus, il n'existait pas de dysfonction cardiaque comme dans l'HPTI, celle-ci étant probablement corrélée à l'hypercalcémie et à un taux élevé de parathormone (77). Enfin, la dyslipidémie et le diabète sont plus présents chez les patients atteints d'HPTI modérée que dans la population contrôle (78,79). Dans notre étude il existe un pourcentage important de patients ayant un antécédent d'infarctus ou d'angor : 44,6%. Pour le moment, aucune donnée dans la littérature ne montre une diminution des événements cardiovasculaires après la chirurgie chez les patients atteints d'HPTI modérée (80). Par contre une étude montre à 10 ans après chirurgie, une diminution des infarctus dans l'HPTI (81). Enfin, une relation a été longtemps suspectée entre hypertension artérielle et HPTI (82). L'hypertension artérielle est présente chez 10 à 40% des patients (82). Une étude rétrospective récente montre qu'il n'existe pas de corrélation évidente entre HTA et taux de calcium ou de PTH. L'HTA est par contre corrélée à l'âge et l'index de masse corporelle (83). Dans notre étude, nous n'avons pas étudié l'HTA. Une étude prospective, randomisée, montre une différence entre la population générale et les patients atteints d'HPTI modérée, mais cette étude a un faible effectif (21 patients) (82). Il existe aussi une rigidité artérielle plus importante que dans la population générale (84). Tous ces éléments sont en faveur d'une chirurgie et non d'une simple surveillance, chez les patients atteints d'HPTI modérée. Toutes ces atteintes cardiovasculaires sont associées à une augmentation du risque de décès chez les patients atteints d'HPTI. En effet, le risque relatif de décès est multiplié par 1.71 chez l'homme et par 1.85 chez la femme, dans une série de plus de 4000 patients en comparaison à la population générale. L'augmentation de ce risque existait même si l'HPTI était modérée ou asymptomatique (85). L'étude de *Yu et al.*, nous montre pour la première fois une augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'HPTI modérée et non opérés par rapport à la population générale (86). Cette étude rétrospective a suivi, sur 9 ans, 1683 patients atteints d'HPTI modérée n'ayant pas les critères NIH 2002. Ceux-ci avaient une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et notamment cardiovasculaire en comparaison à une population témoin. De plus il y avait une augmentation de la morbidité avec

notamment plus de fractures et de dysfonctionnement rénal, cérébral et cardiovasculaire sur le long terme par rapport à la population générale. Dans notre étude, nous n'avons pas eu de décès et l'évolution de cette surmortalité n'a pas pu être réalisée. En effet, cela nécessiterait un suivi d'au moins 10 ans chez les patients non opérés et opérés (87). Enfin, aucune étude ne montre qu'après la chirurgie, il y ait une diminution de la mortalité. Cela nécessiterait une étude prospective, randomisée, chirurgie versus surveillance, sur plusieurs années.

Concernant la carence en 25 OH-Vitamine D (<35ng/L), 90 patients (78%) étaient carencés en préopératoire, 63 (54%) patients à 3 mois et 65 (56%) à un an. Dans la littérature les chiffres varient de 15 à 60% en sachant que les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord ont une tendance à l'hypovitaminose D (50,88). Actuellement, il est recommandé de supplémenter les patients avant la prise en charge chirurgicale et donc de traiter l'hypovitaminose (89). De plus les patients doivent être supplémentés après la prise en charge chirurgicale si ceux-ci sont en hypovitaminose. En effet, cette supplémentation permet d'éviter l'hypocalcémie post opératoire. Dans notre étude, 19 patients avaient en post opératoire une calcémie entre 2.0 mmol/l et 2.3 mmol/L. Aucuns patients n'avaient à 3 mois post-opératoire une calcémie < 2.0mmol/L. Une récente étude nous montre que chez les patients atteints d'HPTI modérée, la carence en vitamine D favorisait une augmentation du taux de PTH et donc par conséquent une modification histologique de l'os cortical (90). Une étude française montre que la carence en vitamine D (pour eux <50µg/L) était corrélée au poids de l'adénome (91). Dans notre étude, nous n'avons pas le poids des adénomes, nous n'avons donc pas pu faire cette analyse. Enfin, il existerait une augmentation de l'index de masse ventriculaire gauche (connu pour être un facteur de risque cardiovasculaire) chez les patients atteints d'une HPTI modérée carencé en vitamine D (77). La supplémentation permet aux patients atteints d'HPTI et carencés de diminuer leur PTH en préopératoire et de diminuer le turn-over osseux (92). Pour le moment aucune étude n'a évalué le retentissement de la supplémentation sur la qualité de vie, les risques cardiovasculaires, sur la fonction musculaire... Dans notre étude, nous ne savons pas si les patients avaient été supplémentés ou non en vitamine D en pré et/ou postopératoire. Il s'agit d'un biais important.

Enfin, une étude s'est intéressée au coût en comparant la chirurgie, la surveillance et le traitement médical chez des femmes de 60 ans atteints d'HPTI modérée (93). Cette étude prenait en compte une espérance de vie de 22 ans. Le coût de l'intervention était un peu plus cher que la surveillance médicale (313\$ versus 267\$). Mais le traitement chirurgical était le seul traitement efficace et améliorait la qualité de vie. En comparaison à la chirurgie, le traitement par calcimimétique était plus cher. Par contre la chirurgie mini invasive restait plus chère que la cervicotomie bilatérale.

V. CONCLUSION

La prise en charge des HPTI modérées asymptomatiques fait toujours débat dans la littérature. La plupart des chirurgiens endocriniens pensent que tous les patients avec une hyperparathyroïdie primaire doivent être considérés comme des candidats à la chirurgie, qui reste le seul traitement curatif. En dehors de cela, certains sous-groupes de patients pourraient bénéficier d'une surveillance. Notre étude montre quant à elle chez les patients atteints d'HPT modérée, une amélioration des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie à un an. L'analyse en sous-groupes nous permet de mettre en évidence une amélioration plus importante de ces symptômes et de la qualité de vie dans les groupes âge <70 ans, calcémie ≥ 2.6 mmol/l et PTH ≥ 92.70 pg/L.

Notre étude permet donc de mieux définir nos indications chirurgicales en recherchant systématiquement ces symptômes chez les patients. De plus, grâce au questionnaire de symptômes non spécifiques, nous avons pu créer un score clinique, qui a pour objectif de mettre en évidence les patients qui bénéficieront le plus de la chirurgie versus une abstention chirurgicale. Une prochaine étude sera nécessaire pour pouvoir le valider.

VI. ANNEXES

Formulaire d'information

Etude prospective, non randomisée, multicentrique, ouverte, évaluant des symptômes non spécifiques et la qualité de vie (SF-36) avant et après chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire modérée.

Vous souffrez d'hyperparathyroïdie primaire. Cette maladie est due à un fonctionnement excessif d'une glande parathyroïde. Cette pathologie est probablement responsable de nombreux symptômes généraux. Le traitement de cette maladie est chirurgical.

Il vous est proposé de participer à une étude dont le but est de rechercher les symptômes généraux de l'hyperparathyroïdie modérée et d'étudier ces symptômes et la qualité de vie après traitement chirurgical.

L'indication opératoire sera posée sur des critères habituels qui sont déjà reconnus. Vous bénéficierez d'un suivi médical, avec des consultations et des questionnaires à remplir lors de la première consultation puis à 3 mois. Six mois et 12 mois après l'intervention, vous recevrez les questionnaires par courrier avec une enveloppe timbrée à l'adresse du CHU de Nantes. La durée de votre participation à l'étude sera donc de un an.

Votre seule contrainte dans cette étude sera de remplir les questionnaires. Votre prise en charge d'un point de vue médical ne sera pas modifiée en fonction de vos réponses aux questionnaires. Cette étude est pour vous sans bénéfice individuel direct, la période d'exclusion n'excédera pas la durée de votre participation à l'étude, il n'est pas prévu d'indemnisation.

Le traitement chirurgical consiste en une parathyroïdectomie par voie cervicale sous anesthésie générale ou locale. Il s'agit de l'ablation de la ou des glandes malades. Les risques liés à la chirurgie sont rares : il s'agit d'hémorragie, de lésion nerveuse pouvant entraîner une modification de la voix et d'hypocalcémie. Il existe aussi des risques inhérents à toute anesthésie.

Il n'existe pas de traitement médical pour l'hyperparathyroïdie primaire.

Le bilan et les évaluations sont ceux habituellement pratiqués dans cette pathologie, ils seront réalisés avant votre inclusion dans l'étude : bilan biologique (calcémie, phosphorémie, PTH, créatininémie, calciurie des 24 heures, vitamine D) et morphologique si besoin (échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne).

Vous disposez d'un temps de réflexion de huit jours.

Votre participation à ce projet est librement consentie. Si vous deviez changer d'avis, vous pourriez interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice quant à la qualité de votre prise en charge médicale.

Etude prospective, non randomisée, évaluant la qualité de vie et des symptômes non spécifiques avant et après chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire modérée.

Je soussigné certifie être affilié à un régime de sécurité social.

Le Docteur, en qualité de médecin investigateur m'a proposé de participer à la recherche sus citée organisée par le CHU de Nantes.

Le Docteur m'a clairement présenté le protocole, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Afin d'éclairer ma décision, il m'a remis une lettre d'information précisant clairement les implications d'un tel protocole, à savoir : le but de la recherche, sa méthodologie, sa durée, ses contraintes, les risques possibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires, notamment sur l'ensemble des éléments déjà cités, afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées, afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles. Seul le Docteur y aura donc accès ainsi qu'éventuellement et après mon accord, un représentant des autorités de santé. Mon médecin traitant sera également informé des résultats du suivi si je ne m'y oppose pas.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisées, selon les termes de la loi.

J'ai connaissance du fait que je peux retirer mon consentement à tout moment du déroulement du protocole et donc cesser ma participation, sans encourir aucune responsabilité et sans que cela puisse porter préjudice à la qualité des soins dont je serai l'objet. Le Docteur sera donc averti de mon éventuel retrait.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Docteur

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à ce protocole de recherche, dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

Fait à, le.....

Signature du patient

Signature de l'investigateur

CENTRE :

NOM :

PRENOM :

DDN :

Adresse patient :

Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée

**Etude prospective, non randomisée, multicentrique, ouverte, évaluant les
symptômes non spécifiques et la qualité de vie (SF-36) avant et après
chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire modérée.**

Investigateur Coordonnateur :

Pr Eric Mirallié

Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne
Hôtel Dieu, place Alexis Ricordeau. CHU Nantes
44093 Nantes cedex 1

02 40 08 31 66

fax : 02 40 08 41 94

eric.mirallie@chu-nantes.fr

Dr Cécile Caillard.

cecile.caillard@chu-nantes.fr

ARC :

Vincent Wyart

Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne
Hôtel Dieu, place Alexis Ricordeau. CHU Nantes
44093 Nantes cedex 1

vincent.wyart@chu-nantes.fr

Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée

NOM :

PRENOM :

DDN :

Consultation préopératoire : date : __/__/____

Biologie :

Calcémie : __ mmol/L ou ___ mg/L

Phosphorémie : __ mmol/L

PTH : __ ng/L

Vitamine D (25-OH D3) : __ ng/mL

Calciurie des 24h : __ mmol/L

Créatininémie : ___ μmol/L

Examens morphologiques :

Echographie : contributive oui non

Localisation (préciser) :

Scintigraphie : contributive oui non

Localisation (préciser) :

Concordance des 2 examens : oui non

Rappel critères d'inclusion :

$2.5 < \text{Calcémie} \leq 2.6$ mmol/L (entre 100 et 104mg/L) et $\text{PTH} \geq 35$ ng/L

Ou

$2.6 < \text{Calcémie} \leq 2.85$ mmol/L (entre 104 et 114 mg/L) et $\text{PTH} \geq 25$ ng/L et créatininémie < 160 μmol/L

et

calciurie des 24 heures < 10 mmol (400mg)

Inclusion : oui non

Consentement signé : oui non

Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée

NOM :

PRENOM :

DDN :

Consultation du 3^{ème} mois : date : _ _ / _ _ / _ _ _ _

Calcémie : _ _ mmol/L ou _ _ _ mg/L

Phosphorémie : _ _ mmol/L

PTH : _ _ ng/L

Vitamine D : _ _ ng/mL

Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée

NOM :

PRENOM :

DDN :

Consultation du 6^{ème} mois : date : __/__/____

Calcémie : __ mmol/L ou ___ mg/L

Phosphorémie : __ mmol/L

PTH : __ ng/L

Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée

NOM :

PRENOM :

DDN :

Consultation du 12^{ème} mois : date : __/__/____

Calcémie : __ mmol/L ou __ mg/L

Phosphorémie : __ mmol/L

PTH : __ ng/L

Vitamine D : __ ng/mL

Créatininémie : __ μmol/L

Date: / / / / Nom : _ _ _ Prénom : _ _ _

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond à la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1 . Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- Excellente 1
- Très bonne 2
- Bonne 3
- Médiocre 4
- Mauvaise 5

2. Par rapport à l'année dernière, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

- Bien meilleur que l'an passé 1
- Plutôt meilleur 2
- A peu près pareil 3
- Plutôt moins bon 4
- Beaucoup moins bon 5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre-elles, indiquez si vous êtes gêné(e) en raison de votre état de santé actuel.

	OUI beaucoup gêné(e)	OUI un peu gêné(e)	NON pas du tout gêné(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, Jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever ou porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche, s'habiller	1	2	3

4. Au cours du dernier mois, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous fait moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous arrêté de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou tout autre activité ?	1	2

5. Au cours du dernier mois, et en raison de votre état émotionnel (par exemple : vous sentir triste, nerveux ou déprimé) ?

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous fait moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention ?	1	2

6. Au cours du dernier mois, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement 3
- Beaucoup 4
- Enormément 5

7. Au cours du dernier mois, quelle a été l'importance de vos douleurs physiques ?

- Nulle 1
- Très faible 2
- Faible 3
- Moyenne 4
- Grande 5

- Très grande 6

8. Au cours du dernier mois, est-ce que vos douleurs vous ont gêné dans votre travail ou dans vos activités domestiques ?

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement 3
- Beaucoup 4
- Enormément 5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e), au cours du dernier mois. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous sembler la plus appropriée .

	Tout le temps	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Vous-vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5
b. Vous-vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5
c. Vous-vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5
d. Vous-vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5
e. Vous-vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5
f. Vous-vous êtes senti(e) triste et abattu(e)	1	2	3	4	5
g. Vous-vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5
h. Vous-vous êtes senti(e) bien dans votre peau ?	1	2	3	4	5
i. Vous-vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5

10. Au cours du dernier mois, y-a-t'il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- Tout le temps 1
- Une bonne partie du temps 2
- De temps en temps 3
- Rarement 4
- Jamais 5

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en parfaite santé	1	2	3	4	

Date : /_/_/_/_/

Nom : _ _ _

Prénom : _ _ _

Veillez répondre à toutes les questions en cochant la case qui correspond à la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien pas comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Etat général

1. Par rapport à l'an dernier, avez-vous un appétit ?

- a. Meilleur
- b. A peu près pareil
- c. Plutôt moins bon
- d. Beaucoup moins bon

2. Est-ce que vous avez perdu du poids ces derniers mois ?

- a. Oui
- b. Non

3. Par rapport à l'année dernière, buvez-vous

- a. Moins
- b. Autant
- c. Davantage

4. Par rapport à l'année dernière, allez-vous uriner

- a. Moins
- b. Autant
- c. Davantage

5. Avez- vous mal à la tête ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

6. Est-ce que vous avez des démangeaisons cutanées ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

• **Atteinte Rhumatologique**

7. Avez-vous des douleurs osseuses ?

- a. Jamais
- b. Parfois

- c. Souvent
- d. Toujours
8. Avez-vous des douleurs articulaires ?
- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours
9. Avez-vous des douleurs musculaires ?
- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours
10. Avez-vous l'impression que vos muscles ont fondu ?
- a. Pas du tout
- b. Un petit peu
- c. Beaucoup
- d. Enormément
11. Sentez-vous une certaine faiblesse musculaire? (ex : monter les escaliers)
- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours
12. Avez-vous des difficultés à vous mobiliser ?
- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours
13. Est-ce que vous avez déjà eu des crises de goutte ?
- a. Oui
- b. Non

Signes digestifs

14. Avez-vous des nausées ?
- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours
15. Avez-vous des douleurs abdominales ?
- a. Jamais
- b. Parfois

- c. Souvent
- d. Toujours

16. Trouvez-vous votre ventre gonflé ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

17. Etes-vous constipé(e) ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

18. Avez-vous déjà eu des ulcères de l'estomac ou du duodénum ?

- a. Oui
- b. Non

19. Avez-vous des problèmes de pancréas ?

- a. Oui
- b. Non

Psychisme

20. Est-ce que vous vous sentez fatigué ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

21. Est-ce que vous vous sentez déprimé ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

22. Est-ce que vous avez l'impression de changer d'humeur très facilement ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

23. Est-ce que vous vous sentez irritable, facilement agacé ?

- a. Jamais

- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

24. Est-ce que vous vous sentez anxieux(se) ?

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

25. Est-ce que vous avez des problèmes pour retenir certaines choses ? (des troubles de mémoires)

- a. Jamais
- b. Parfois
- c. Souvent
- d. Toujours

Signes cardiologiques

26. Avez-vous déjà fait des douleurs dans la poitrine, un infarctus ?

- a. Oui
- b. Non

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 févr;94(2):335-9.
2. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann. Intern. Med.* 1991 avr 1;114(7):593-7.
3. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 déc;87(12):5353-61.
4. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J. Bone Miner. Res.* 2006 janv;21(1):171-7.
5. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J. Bone Miner. Res.* 2002 nov;17 Suppl 2:N18-23.
6. Denizot A, Dadoun F, Meyer-Dutour A, Alliot P, Argème M. Screening for primary hyperparathyroidism before thyroid surgery: A prospective study. *Surgery.* 2002 mars;131(3):264-9.
7. Henry JF. [What is the contribution of biochemistry?]. *Ann Chir.* 1999;53(1):58-60.
8. Physiologie des parathyroïdes [Internet]. EM-Consulte. [cité 2012 mai 6]. Available de: <http://www.em-consulte.com/article/10437/physiologie-des-parathyroides>
9. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2002 nov;17 Suppl 2:N24-29.
10. Hyperparathyroïdie primitive [Internet]. EM-Consulte. [cité 2012 mai 6]. Available de: <http://www.em-consulte.com/article/10439/hyperparathyroidie-primitive>
11. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 juill 11;374(9684):145-58.
12. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 janv;82(1):106-12.
13. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur. J. Endocrinol.* 2004 août;151(2):167-72.

14. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2004 avr 22;350(17):1746-51.
15. Jorde R, Sundsfjord J. Bone mineral density and blood pressure in patients with asymptomatic hyperparathyroidism. The Tromsø Study. *J. Intern. Med.* 2000 mars;247(3):325-30.
16. Shlapack MA, Rizvi AA. Normocalcemic primary hyperparathyroidism-characteristics and clinical significance of an emerging entity. *Am. J. Med. Sci.* 2012 févr;343(2):163-6.
17. Bergenfelz A, Lindblom P, Lindergård B, Valdemarsson S, Westerdahl J. Preoperative normal level of parathyroid hormone signifies an early and mild form of primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003 avr;27(4):481-5.
18. Irvin GL 3rd, Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA.* 2000 août 23;284(8):934-6.
19. Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future. *J. Bone Miner. Res.* 2002 nov;17 Suppl 2:N57-67.
20. Hubbard JGH, Inabnet WB, Lo C-Y. *Endocrine Surgery: Principles and Practice.* Springer; 2009.
21. Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2000 sept;29(3):451-64.
22. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2002 févr;131(2):149-57.
23. Ansquer C, Mirallié E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodéré F. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin.* 2008;47(4):158-62.
24. Blanchard C, Mirallié E, Mathonnet M. Sporadic primary hyperparathyroidism. *J Visc Surg.* 2010 oct;147(5):e285-295.
25. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry J-F, et al. [Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: French Society of Endocrinology expert consensus]. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2006 mars;67(1):7-12.
26. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2000 juill 24;160(14):2161-6.

27. 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.* 2004 juill;89(7):3319-25.
28. Duntas LH, Stathatos N. Cinacalcet as alternative treatment for primary hyperparathyroidism: achievements and prospects. *Endocrine.* 2011 juin;39(3):199-204.
29. Marcocci C, Cetani F. Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2012 janv;35(1):90-5.
30. Keutgen XM, Buitrago D, Filicori F, Kundel A, Elemento O, Fahey TJ 3rd, et al. Calcimimetics versus parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism: retrospective chart analysis of a prospective database. *Ann. Surg.* 2012 mai;255(5):981-5.
31. Harman CR, Grant CS, Hay ID, Hurley DL, van Heerden JA, Thompson GB, et al. Indications, technique, and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1998 déc;124(6):1011-1019; discussion 1019-1020.
32. 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.* 1999 oct 21;341(17):1249-55.
33. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg. Clin. North Am.* 2009 oct;89(5):1205-25.
34. Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. long-term results. *World J Surg.* 2009 nov;33(11):2256-65.
35. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, Deveze A, Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001 déc;130(6):999-1004.
36. Meurisse M, Hamoir E, Defechereux T, Gollogly L, Derry O, Postal A, et al. Bilateral neck exploration under hypnosis: a new standard of care in primary hyperparathyroidism? *Ann. Surg.* 1999 mars;229(3):401-8.
37. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 mars;132(3):359-72.
38. Carneiro-Pla D. Contemporary and practical uses of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Endocr Pract.* 2011 avr;17 Suppl 1:44-53.
39. Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study. *World J Surg.* 2000 mai;24(5):564-569; discussion 569-570.

40. Kebebew E, Duh Q-Y, Clark OH. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a plea for early surgical referral. *Arch Surg.* 2003 août;138(8):867-71.
41. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery.* 2000 déc;128(6):1013-1020;discussion 1020-1021.
42. 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.* 2007 févr;141(2):153-159; discussion 159-160.
43. Scholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10-year prospective study. *Mayo Clin. Proc.* 1981 août;56(8):473-8.
44. 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.* 2007 mai;92(5):1687-92.
45. Adler JT, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Surgery improves quality of life in patients with « mild » hyperparathyroidism. *Am. J. Surg.* 2009 mars;197(3):284-90.
46. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 juin;94(6):1951-8.
47. Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd, Chen H. Consequences of parathyroidectomy in patients with « mild » sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007 déc;142(6):795-799; discussion 799.e1-2.
48. Lew JI, Irvin GL 3rd. Focused parathyroidectomy guided by intra-operative parathormone monitoring does not miss multiglandular disease in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: a 10-year outcome. *Surgery.* 2009 déc;146(6):1021-7.
49. Sebag F, Hubbard JGH, Maweja S, Misso C, Tardivet L, Henry J-F. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2003 déc;134(6):1038-1041; discussion 1041-1042.
50. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Long-term follow-up of patients with elevated PTH levels following successful exploration for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004 juin;28(6):570-5.
51. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathormone level after « concise parathyroidectomy » for primary sporadic

- hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002 déc;132(6):1086-1092; discussion 1092-1093.
52. Carneiro-Pla D, Solorzano C. A summary of the new phenomenon of normocalcemic hyperparathyroidism and appropriate management. *Curr Opin Oncol*. 2012 janv;24(1):42-5.
 53. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009 févr;94(2):351-65.
 54. Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd, Chen H. Consequences of parathyroidectomy in patients with « mild » sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007 déc;142(6):795-799; discussion 799.e1-2.
 55. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 mars;54(2):106-9.
 56. Silverberg SJ, Bilezikian JP. « Incipient » primary hyperparathyroidism: a « forme fruste » of an old disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003 nov;88(11):5348-52.
 57. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol*. 2010 mai;162(5):925-33.
 58. Adler JT, Sippel RS, Chen H. The influence of surgical approach on quality of life after parathyroid surgery. *Ann. Surg. Oncol*. 2008 juin;15(6):1559-65.
 59. Okamoto T, Gerstein HC, Obara T. Psychiatric symptoms, bone density and non-specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. *Endocr. J*. 1997 juin;44(3):367-74.
 60. Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery*. 1999 juin;125(6):608-14.
 61. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G, Ljunghall S. Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery*. 1989 janv;105(1):72-8.
 62. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, Duh QY, Clark OH. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery. *Arch Surg*. 1992 oct;127(10):1157-1156; discussion 1161-1163.
 63. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, Jimenez C, Busaidy N, Morris GS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus

- observation in patients with « asymptomatic » primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009 déc;146(6):1116-22.
64. 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.* 2004 nov;89(11):5415-22.
 65. 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.* 2007 août;92(8):3114-21.
 66. Roche NA, Young AE. Role of surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly. *Br J Surg.* 2000 déc;87(12):1640-9.
 67. Egan KR, Adler JT, Olson JE, Chen H. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a risk-benefit analysis. *J. Surg. Res.* 2007 juin 15;140(2):194-8.
 68. Pasiaka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998 juin;22(6):513-518; discussion 518-519.
 69. Pasiaka 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.* 2002 août;26(8):942-9.
 70. Sywak MS, Knowlton ST, Pasiaka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health consensus guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery*. 2002 déc;132(6):1013-1019; discussion 1019-1020.
 71. 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.* 2010 avr;95(4):1653-62.
 72. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 janv;82(1):106-12.
 73. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009 déc;146(6):1035-41.
 74. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *World J Surg.* 2003 mars;27(3):343-9.

75. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 juill;94(7):2255-61.
76. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA, et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011 févr;74(2):174-80.
77. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 mai;95(5):2172-9.
78. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002 févr;56(2):253-60.
79. Taylor WH, Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1997 mai;14(5):386-9.
80. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003 sept 6;327(7414):530-4.
81. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003 févr;27(2):216-22.
82. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 oct;85(10):3515-9.
83. Lumachi F, Ermani M, Luisetto G, Nardi A, Basso SMM, Camozzi V, et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2002 mai;146(5):643-7.
84. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 juin;90(6):3326-30.
85. Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery.* 2001 déc;130(6):978-85.
86. Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 juill;73(1):30-4.

87. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998 avr;28(4):271-6.
88. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 1999 déc;107(6):561-7.
89. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2011 déc;165(6):851-64.
90. Stein EM, Dempster DW, Udesky J, Zhou H, Bilezikian JP, Shane E, et al. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2011 mars 1;48(3):557-61.
91. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle J-C. Potential utility of high preoperative levels of serum type I collagen markers in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism with respect to their short-term variations after parathyroidectomy. *J. Bone Miner. Metab.* 2009;27(2):240-6.
92. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 avr;90(4):2122-6.
93. Zanocco K, Angelos P, Sturgeon C. Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2006 déc;140(6):874-881; discussion 881-882.

Symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée. Etude prospective, multicentrique, non randomisée, avant et après chirurgie. Résultats à un an.

Résumé :

Introduction : L'hyperparathyroïdie primaire (HPTI) modérée est une pathologie fréquente. La plupart des patients atteints ne présente pas les critères opératoires du National Institute of Health (NIH) 2002. Les patients présentent des symptômes non spécifiques qui ne sont pas pris en compte dans les indications chirurgicales. L'objectif de cette étude était donc de rechercher ces symptômes non spécifiques et d'évaluer leur évolution, ainsi que celle de la qualité de vie, un an après parathyroïdectomie. Enfin, l'objectif secondaire était la création d'un score préopératoire clinique prédictif de la non amélioration des symptômes en post-opératoire.

Patients et Méthodes : Cette étude multicentrique (Nantes, Marseille, Limoges et Angers) et prospective incluait les patients opérés pour HPT sans les critères opératoires du NIH 2002. Deux questionnaires étaient évalués chez ces patients avant chirurgie et au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois post-opératoires : un questionnaire de qualité de vie (SF-36v2) et un questionnaire de symptômes non spécifiques (26 items).

Résultats : Cent seize patients ont été inclus de décembre 2007 à juin 2010. Les données les plus souvent retrouvées par l'interrogatoire étaient la perte de poids (76%), l'asthénie (53%), l'anxiété (50%), les antécédents d'angor et d'infarctus (45%) et les douleurs osseuses (44%). Le taux de guérison était de 98%. Le score SF36v2 était amélioré au cours du temps. Onze symptômes non spécifiques sur 26 étaient améliorés à un an. L'analyse en sous-groupes mettait en évidence une amélioration plus importante chez les patients âgés de moins de 70 ans, une calcémie ≥ 2.6 mmol/l et une PTH ≥ 92.70 pg/L (médiane). Enfin l'utilisation du score préopératoire aurait permis d'éviter 22 interventions dont 5 à tort. La valeur prédictive positive de celui-ci est de 81%.

Conclusion : Notre étude montre, chez les patients atteints d'HPTI modérée, une amélioration des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie à un an. L'analyse en sous-groupes nous permet de mettre en évidence une amélioration plus importante de ces symptômes et de la qualité de vie dans les groupes âge <70 ans, calcémie ≥ 2.6 mmol/l et PTH ≥ 92.70 pg/L. Enfin nous avons pu grâce à cette étude, créer un score préopératoire clinique prédictif de la stagnation ou la dégradation des symptômes en postopératoire, qui reste à valider par une prochaine étude.

Mots clés : Hyperparathyroïdie modérée / Hyperparathyroïdie primaire / Qualité de vie / Score / Etude prospective

Key words : Primary hyperparathyroidism / moderate primary hyperparathyroidism / Quality of life / Surgery / Prospective study