

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N° 132

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en **Chirurgie Générale**

Cécile CAILLARD

Née le 06 octobre 1974 à Paris (13^{ème})

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2004

**EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE DANS
L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE.
Etude prospective, comparative, avant et après chirurgie.
Résultats préliminaires.**

Président : Monsieur le Professeur JC. LE NEEL

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur E. MIRALLIE

Membres du Jury : Monsieur le Professeur PA. LEHUR
Monsieur le Professeur J. PAINEAU
Monsieur le Professeur B. CHARBONNEL
Monsieur le Docteur JM. NGUYEN

A Monsieur le Professeur JC. Le Néel,

Votre disponibilité et votre dynamisme sont pour nous des exemples en chirurgie.

Vous me faites l'honneur de présider ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Eric Mirallié,

Derrière ton esprit rocambolesque, se cache un homme brillant et un chirurgien soucieux de la perfection.

Travailler à tes côtés fut pour moi une expérience nouvelle et enrichissante.

Tu as su donner vie à ce projet et diriger mes recherches avec un remarquable enthousiasme, et je t'en remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur PA. Lehur,

Vos connaissances et votre sens de l'organisation font notre admiration.

Vous avez accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur J. Paineau,

Votre habileté chirurgicale est pour nous un exemple.

Vous avez accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de mon admiration et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur B. Charbonnel,

Votre réputation et votre expérience forcent le respect.

Vous avez accepté de juger ce travail, soyez-en remercié.

A Monsieur le Docteur JM. Nguyen,

Vous avez su guider nos pas, à chaque étape du développement de ce projet, dans ce monde obscur des statistiques.

Vous avez accepté de juger ce travail, soyez-en remercié.

Remerciements particuliers au Docteur Valérie Plattner, pour son aide dans la rédaction du protocole

Merci à Claire Peluchon, attachée de recherche clinique, pour son efficacité à compléter les dossiers

Merci aux équipes des CHU de Marseille (M le professeur JF. Henry, C. Loudot, C. Forman), Nancy (M les professeurs L. Brunaud et L. Bressler), Limoges (Mme le docteur M. Mathonnet), Poitiers (M le professeur JL. Kraimps et Mme le docteur H. Gibelin)

Merci à Nathalie Pillet et Christelle Volteau du PIMESP pour l'évaluation statistique

A Philippe

A mes parents, pour m'avoir laissée choisir ma voie

A Marie-Aude, Mohamed et Leïla

A Olivier

A tous mes amis

Au Dr Ghislain Schmitt, qui est sûrement pour quelque chose dans tout cela

A Mes Maîtres d'Internat,

Professeur des Universités-Praticiens Hospitaliers

Pr Joël Leborgne
Pr Paul-Antoine Lehur
Pr Jean-Paul Chigot
Pr Fabrice Ménégaux
Pr Jean-Michel Rogez
Pr Yves Héloury
Pr Philippe Patra
Pr Jean-Claude Le Néel
Pr Olivier Armstrong
Pr Jean-Marie Buzelin
Pr Olivier Bouchot
Pr Jacques Visset
Pr Jacques Paineau
Pr Joseph Letenneur

Praticiens Hospitaliers

Dr JL. Jost
Dr M. Comy, Dr M. Smaïli, Dr B. De Kerviler, Dr F. Denimal
Dr G. Podevin, Dr S. Guillard
Dr P. Chaillou, Dr A. Costargent
Dr E. Mirallié, Dr E. Letessier
Dr Michel, Dr L. Pidhorz, Dr P. Laforêt, Dr Moui, Dr J. Hamdai, Dr M. Al
Homsî
Dr A. Hamy, Dr C. Lasnier
Dr G. Karam, Dr L. Lenormand, Dr P. Glémain
Dr D. Huguier

A mes chefs de clinique,

Dr Nicolas Regenet, Dr Guillaume Meurette
Dr Thomas Prot, Dr Nicolas Turrin, Dr Quang Nguyen
Dr Juliette Podevin
Dr Marc-David Leclair, Dr Christophe Laplace, Dr Antoine Hamel, Dr Anne Soulier
Dr Olivier Marret
Dr Catherine Bonnel, Dr Pierre Lemeunier
Dr Isabelle Floch
Dr Nicolas Vasse, Dr Xavier Cathelineau
Dr Philippe Grüber, Dr Olivier Legeay, Dr Christophe Guilleux

A mes co-internes,

Brice Müller, Sylvain Leroux
Carmen Cabral, Bruno Borghese, Sébastien Gaujoux, Pedro Caeiro
Guillaume Meurette
Guillaume Braud, Loïc Geoffroy, François Yaouanc
Yann Gouëffic
Olivier Genet, Nicolas Bettini, Francesco Greco
Cécile Curto, Vincent Blin
Guillaume Braud, Cécile Curto
Jerôme Rigaud
Denis Waast, Stéphane Paumier

SOMMAIRE

I. MISE AU POINT.....12

1. Définition
2. Epidémiologie
3. Physiopathologie
4. Symptômes
5. Diagnostic positif
6. Diagnostic différentiel
7. Anatomopathologie
8. Prise en charge thérapeutique
 - a) Traitement médical
 - b) Traitement chirurgical
9. Evolution
10. Objectif de l'étude

II. MATERIEL ET METHODES.....21

1. Critères d'inclusion
2. Critères de non inclusion
3. But de l'étude
4. Critères d'évaluation
5. Questionnaire « symptômes non spécifiques » dans l'hyperparathyroïdie primaire
6. Score SF-36 v2
7. Taille de l'échantillon
8. Visite de préinclusion
9. Intervention chirurgicale
10. Visite d'inclusion
11. Suivi à 6 mois
12. Suivi à 12 mois
13. Consultations intermédiaires

14. **Analyse des données**
 - a) Analyse de l'échelle des signes généraux
 - b) Comparaison avant et après dans groupe « chirurgie »

15. **Tests statistiques**

16. **Lieu d'analyse et logiciels**

III. RESULTATS.....30

1. **Démographie**

2. **Critères du NIH**

3. **Signes cliniques préopératoires**

4. **Biologie préopératoire**

5. **Localisation préopératoire**

6. **Prise en charge chirurgicale**

7. **Anatomopathologie**

8. **Evolution des données biologiques**

9. **Evolution des signes cliniques**

10. **Score SF-36**

- a) Comparaison SF-36 préopératoire et SF-36 à 3 mois
- b) Comparaison entre groupe PTH normale à 3 mois et groupe PTH élevée à 3 mois

11. **Symptômes non spécifiques**

- a) Comparaison des signes non spécifiques en préopératoire et au 3^{ème} mois postopératoire
- b) Comparaison des groupes PTH normale à 3 mois et PTH non normalisée à 3 mois

IV. DISCUSSION.....70

V. ANNEXES..... 82

VI. BIBLIOGRAPHIE.....124

I. MISE AU POINT

1. Définition :

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT I) est due à une hypersécrétion inappropriée et non régulière de parathormone (PTH), par une ou plusieurs glandes parathyroïdes pathologiques, qui entraîne une hypercalcémie, associée à une hypercalciurie et une hypophosphorémie.

2. Epidémiologie :

C'est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle de 25 pour 100 000 habitants (1). 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. Sa prévalence est de 2,1 % chez les femmes de 55 à 75 ans (2). Il semblerait exister un lien entre le déficit en oestrogènes et le risque de développer une HPT (3). Dans la plupart des cas, il s'agit de formes sporadiques (80 %) (4). Les formes familiales (20 %) sont essentiellement retrouvées dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type I. L'hyperparathyroïdie primaire est la troisième pathologie endocrine par ordre de fréquence après le diabète et les pathologies thyroïdiennes. Son incidence serait en diminution en Europe et aux Etats-Unis depuis 5 ans (3). Chez une minorité de patients, on retrouve comme facteur favorisant une irradiation cervicale dans l'enfance (5). Les autres facteurs favorisants retrouvés dans la littérature sont le déficit en vitamine D et certains traitements au long cours (Thiazidiques, Carbonate de calcium et Lithium) (6).

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, qui agit sur les tissus cibles par l'intermédiaire de la protéine G couplée au récepteur de 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, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium (7). Dans l'hyperparathyroïdie primaire, il existe une anomalie d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes. Une ou plusieurs cellules anormales

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 (8).

4. Symptômes :

Certains symptômes d'HPT I sont classiquement décrits : il s'agit tout d'abord de manifestations rénales (lithiases rénales, néphrocalcinose) ; les lithiases rénales sont liées à l'hypercalcémie qui entraîne une augmentation du calcium filtré dans le glomérule et donc une hypercalciurie. Les atteintes du squelette (ostéoporose, ostéite fibroscystique) 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 par ailleurs un risque fracturaire, qui est indépendant du taux de calcium sérique. Il existe aussi classiquement des atteintes articulaires. D'autres symptômes sont souvent associés à l'hyperparathyroïdie primaire : manifestations neuromusculaires (douleurs musculaires, amyotrophie, difficultés à la mobilisation) et neuropsychiques (asthénie, humeur labile, anxiété, dépression, irritabilité, troubles de mémoire, céphalées), troubles digestifs (nausées, constipation, douleurs abdominales, ulcères gastriques et duodénaux, pancréatite), goutte, polyurie, polydipsie, allongement du QT, arythmie, hypertension artérielle (9), ainsi qu'une augmentation du risque de décès prématuré par cause cardiovasculaire (10,11).

5. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'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 (12) et 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. Il n'existe aucune corrélation entre le degré de l'hypercalcémie et la symptomatologie clinique (13). Le dosage de la PTH se fait par immunoradiométrie ou immunochimie, et mesure la PTH intacte (1-84). Ce test, décrit en 1987, utilise 2 sites d'anticorps, et est beaucoup plus sensible que les tests précédents. Il est aussi plus spécifique de l'HPT primaire chez les patients présentant une hypercalcémie (14). Le dosage de calcium sérique et de la PTH sont les méthodes les plus sensibles pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire (15).

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 (16). Il existe par ailleurs une tendance à l'hypercalciurie (franche chez 40 % des patients) et environ 30 % des patients ont une hyperuricémie. La 25 hydroxy vitamine D tend à être diminuée, alors que la 1,25 dihydroxy vitamine D tend à être augmentée (17).

En raison de l'augmentation du turn over osseux, il existe une augmentation des phosphatases alcalines osseuses.

Le métabolisme des hydrates de carbone est perturbé avec une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie (18). Pour Vademarsson en 1998 (18), sur 117 patients avec une hyperparathyroïdie primaire, 16 % avaient un diabète diagnostiqué (contre 4 à 6 % dans la population générale en Suède), et plus de 10 % avaient une intolérance au glucose. Par ailleurs l'index de masse corporelle est directement corrélé à la glycémie.

Des études récentes montrent par contre qu'il n'existe pas d'association entre HPT primaire et troubles lipidiques (18,19,20).

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).

7. 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 (1 %) (4,7,21,22,23,24). Ce dernier est souvent de diagnostic difficile, et il faut toujours rechercher des extensions locales, vasculaires ou métastatiques. L'hypercalcémie est en général majeure, associée à une PTH très élevée.

8. Prise en charge thérapeutique :

a) Traitement médical :

Il n'existe pas de traitement médical de l'hyperparathyroïdie primaire (1,25). Chez les patients asymptomatiques avec une hypercalcémie modérée (2,6-2,9 mmol/L), on peut proposer une bonne hydratation, et des oestrogènes chez les femmes ménopausées (4,26). Le traitement médical ne doit être proposé que chez des patients de plus de 50 ans, asymptomatiques avec une hypercalcémie modérée, et une fonction rénale et osseuse normales (15). Les oestrogènes peuvent diminuer la résorption osseuse due à l'HPT, et entraîner une légère diminution du taux de calcium sérique (27,28). La diète calcique comme les diurétiques de l'anse peuvent diminuer la calcémie mais en stimulant la sécrétion de PTH. La correction d'un déficit en vitamine D permet d'obtenir une augmentation significative de la densité minérale osseuse (29). De nombreux médicaments sont en cours d'évaluation : les calcimimétiques (agonistes de récepteurs calciques) ont été étudiés sur 6 mois et normaliseraient le taux de calcium sérique avec une diminution de la PTH (30); les biphosphonates sont des analogues des pyrophosphates inorganiques qui inhibent la résorption osseuse ; leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose est prouvée (31); Chow, en 2003, montrait dans une étude randomisée et contrôlée que l'alendronate entraînait une augmentation de la densité minérale osseuse chez la femme ménopausée avec une hyperparathyroïdie primaire, et une diminution modérée de la calcémie sans effet compensatoire sur la PTH ; mais le risque fracturaire n'était pas évalué, ni l'effet des biphosphonates sur les autres symptômes ; il conseillait de réserver les biphosphonates aux sujets âgées et à risque chirurgical (32). Le Raloxifène, qui est un agoniste oestrogénique de l'os, permettrait de diminuer les concentrations de calcium sériques et les marqueurs du turn-over osseux, mais sans modifier le taux sérique de PTH (33). Des essais avec des médicaments possédant des récepteurs sur les cellules

parathyroïdiennes n'ont pas été concluants ; une tentative d'auto-immunisation anti-PTH a été proposée en phase aiguë hypercalcémique (1). En cas de traitement médical, un suivi très régulier est nécessaire : Bilezikian propose des visites semestrielles à la recherche de complications, avec une surveillance tensionnelle et un dosage de la calcémie et de la créatininémie. La densité osseuse doit être mesurée tous les ans et une recherche de lithiases rénales doit être faite par la mesure de la calciurie et un examen morphologique (Radiographie d'abdomen sans préparation et/ou échographie) (34).

b) Traitement chirurgical :

Le seul traitement définitif de l'hyperparathyroïdie primaire est la résection chirurgicale de la ou des glandes pathologiques. Elle permet d'obtenir la guérison dans environ 97 % des cas (22,35).

La conférence de consensus de l'Institut Américain de la Santé (National Institut of Health) de 1991 (36) recommande le traitement chirurgical chez tous les patients hyperparathyroïdiens symptomatiques ou ayant au moins un des critères suivants :

- calcémie > 3 mmol/L
- calciurie > 400 mg/j
- diminution de la clairance de la créatinine de plus de 30 %
- âge < 50 ans
- diminution de la densité minérale osseuse (diminution d'au moins 2 déviations du z-score du 1/3 distal du radius en ostéo-densitométrie).

Le traitement chirurgical est aussi recommandé chez les sujets chez qui un suivi régulier est impossible (37). En effet, environ 25% des patients non opérés développent une indication chirurgicale dans les 10 ans lors de leur suivi médical (38).

Le traitement chirurgical se fait classiquement par une cervicotomie basse avec dissection des quatre glandes parathyroïdes, qui sont localisées à la face postérieure des lobes thyroïdiens, à proximité des nerfs récurrents laryngés inférieurs. La glande pathologique se différencie des autres par sa taille et sa couleur. Depuis quelques années, des moyens de localisation des glandes pathologiques se sont développés : l'échographie et la scintigraphie au Technetium 99-sestamibi. L'échographie est très sensible (75 %) mais reste opérateur dépendant ; la scintigraphie au Technetium 99-sestamibi a une sensibilité d'environ 90% et une spécificité d'environ 98% (39-43). L'intérêt de la scintigraphie couplée au SPECT est de pouvoir obtenir des images en 3 dimensions. Elle permet de

limiter l'exploration cervicale chez 2/3 des patients avec une hyperparathyroïdie primaire sporadique, et permet de diminuer le taux d'échec de la chirurgie (39). Ces 2 examens sont beaucoup plus sensibles s'il s'agit d'un adénome unique (88 % pour échographie, 86 à 95 % pour scintigraphie) et s'il n'existe pas de pathologie thyroïdienne associée (40-43). Allendorf signale que l'intérêt de la scintigraphie n'existe que si l'examen est positif : l'efficacité de la chirurgie est identique avec ou sans scintigraphie (42). Une voie d'abord latéralisée (cervicotomie ou cervicoscopie) peut ainsi être proposée pour ne disséquer que deux glandes homolatérales ce qui permettrait de diminuer la morbidité, notamment en cas de reprise chirurgicale (44,45). Certains chirurgiens utilisent des techniques mini invasives de vidéoscopie (44). La localisation préopératoire est aussi nécessaire chez les patients ayant déjà eu une chirurgie cervicale. Certains auteurs décrivent aussi l'utilisation de détecteurs du radioisotope en peropératoire pour trouver les tissus pathologiques (46). En général, l'intervention est réalisée sous anesthésie générale, mais on peut proposer une anesthésie locale, notamment pour les voies latéralisées. D'autres équipes utilisent même l'hypnose associée à une anesthésie locale pour diminuer les douleurs postopératoires (47).

En peropératoire, le chirurgien peut aussi s'aider des dosages de la PTH car sa demi-vie est de 3 à 4 minutes : le succès de l'exérèse peut ainsi être confirmée en peropératoire. Cette technique est utilisée depuis 1996. 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 (40,41,48,49).

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 (23,35,50,51). La mortalité et la morbidité, notamment médicale, semblent être plus importante chez les sujets âgés de plus de 80 ans (52).

9. Evolution :

On constate depuis les années 70 une augmentation des diagnostics des hyperparathyroïdies primaires pauci ou asymptomatiques car les dosages de calcémie sont maintenant faits en routine par des méthodes automatisées (53), notamment dans le bilan préopératoire d'une thyroïdectomie (54,55). La maladie est donc découverte avant même l'apparition des signes cliniques « classiques ». D'autre part, l'évolution de la maladie n'est pas prévisible, même si elle semble stable chez près de 75% des patients considérés comme asymptomatiques.

Plusieurs études ont décrit des signes non spécifiques de l'hyperparathyroïdie primaire (*cf supra*), notamment des signes neuropsychiques (35,56-59). D'autres rapportaient la disparition en postopératoire de symptômes qui n'avaient pas été décelés en préopératoire et qui pouvaient ainsi être associés, *a posteriori*, à l'hyperparathyroïdie primaire (60).

Des études prospectives se sont intéressées à la survie des patients après chirurgie de leur hyperparathyroïdie primaire, mais leurs résultats sont contradictoires (35,61). La disparition des symptômes non spécifiques de l'hyperparathyroïdie primaire après chirurgie a été peu étudiée : récemment Pasiaka *et al* (50) a montré la disparition en postopératoire de certains de ces symptômes.

Aucune étude de ce type n'a été réalisée en France.

Dans plusieurs études, la qualité de vie a été évaluée par le questionnaire SF-36 (questionnaire général de santé), pour rechercher une amélioration après parathyroïdectomie (19,53,56,62). Les questionnaires SF-36 sont par ailleurs des questionnaires non spécifiques de la maladie, qui évaluent la qualité de vie mais d'une manière globale, ne permettant pas de rattacher un symptôme à l'hyperparathyroïdie primaire.

La prévalence des symptômes non classiques de l'hyperparathyroïdie primaire et la réversibilité de ces symptômes après chirurgie dans certaines études, apportent des arguments pour recommander la parathyroïdectomie devant tout patient avec un diagnostic certain d'hyperparathyroïdie primaire (38,63) et pourraient donc inciter à étendre les indications chirurgicales dans l'hyperparathyroïdie primaire, au delà de ce que recommandait le NIH en 1991. Un groupe d'expert a déjà, en 2002, élargi les indications chirurgicales dans l'hyperparathyroïdie primaire : il recommande la chirurgie dès que la calcémie est supérieure de 1 mg/dl à la normale, et quand la densité osseuse mesurée par le t-score sur 3 sites (rachis lombaire, extrémité distale du rachis et hanche) est diminuée

de plus de 2,5 dérivations standards, mais ils estiment qu'il n'y a actuellement pas de bénéfice prouvé de la chirurgie sur les troubles neuropsychiatriques (34)

La meilleure stratégie serait de faire une étude randomisée comparant le traitement chirurgical versus l'abstention chirurgicale dans la prise en charge des hyperparathyroïdies primaires pauci symptomatiques. Actuellement, il n'existe qu'une seule étude comparative, mais non randomisée, ayant suivi sur 10 ans les symptômes des patients présentant une hyperparathyroïdie primaire avec ou sans chirurgie (38). Mais ces auteurs n'évaluaient pas les symptômes non spécifiques que nous voulons étudier. La réalisation d'un essai randomisé chirurgie versus abstention dans l'HPT I pauci symptomatique est difficile.

10. Objectif de l'étude :

Dans cette situation, il nous paraissait judicieux de conforter, par une étude comparative non randomisée, les résultats obtenus par d'autres auteurs dans des séries non comparatives (50). Cette étude permettrait d'évaluer à la fois les symptômes non spécifiques et la qualité de vie, afin de juger de l'effet du traitement chirurgical de l'HPT primaire, et de valider, en français, un questionnaire adapté à l'hyperparathyroïdie primaire, et donc de mieux définir les indications chirurgicales dans cette pathologie.

Nous présentons ici les résultats préliminaires de cette étude après 15 mois d'inclusion et 3 mois de suivi.

II. MATERIEL ET METHODES

Nous avons entrepris une étude prospective non randomisée, multicentrique, sans bénéfice individuel direct et comparative. Nous présentons ici les résultats préliminaires du protocole qui a reçu la promotion du CHU de Nantes sous le titre : « Etude prospective, non randomisée, comparant la chirurgie versus l'abstention chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire : étude des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie », après examen de la Direction Régionale à la Recherche Clinique et a reçu un avis favorable à sa réalisation par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (Pays de Loire n° 2) le 9 avril 2003, sous le numéro de protocole BRD/03/3-J (Annexe 1).

Ce protocole est une étude sans surcoût pour le promoteur étant donné que les patients bénéficient de la même prise en charge que d'habitude.

Cette étude a débuté le 1 mai 2003, dans 6 services de 5 Centres Hospitaliers Universitaires :

- Clinique Chirurgicale A. Hôtel-Dieu et Service d'Endocrinologie, CHU Nantes.
- Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne. Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.
- Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne. CHU Poitiers.
- Service de Chirurgie Générale. CHU Angers.
- Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne. CHU Nancy.

Le service de chirurgie générale du CHU de Limoges a rejoint l'étude en novembre 2003. Elle est menée conjointement par un investigateur principal, le Dr Eric Mirallié, et des co-investigateurs dûment désignés auprès de l'autorité scientifique de recherche clinique du CHU de Nantes.

1. Critères d'inclusion :

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

Ces critères étaient :

- Les patients ayant signé le consentement éclairé et le document explicatif (Annexes 2 et 3)
- Toutes les hyperparathyroïdies primaires sporadiques, définies par :
Calcémie > 2.6 mmol/L et PTH ≥ 25 ng/L et créatininémie < 160µmol/L

Ou

Calcémie entre 2.5 et 2.6 mmol/L et PTH \geq 35 ng/L

Si ces deux critères étaient remplis, on pouvait inclure le patient dans le groupe « opéré » ou dans le groupe « témoin » selon les critères suivants :

- Le groupe de patients opérés était défini selon les critères suivants :
 - Patients chez qui une indication opératoire est posée sur les arguments suivants :
Tout patient présentant un ou plusieurs des symptômes « classiques » d'HPT I
Tout patient présentant une calcémie $>$ 2,75 mmol/l et une PTH \geq 25
 - Et acceptant l'intervention chirurgicale.
 - Les patients étaient définitivement inclus lors de la consultation du 3^{ème} mois en cas de guérison biologique de leur HPT I.
- Le groupe « témoin » était constitué des patients présentant une hyperparathyroïdie primaire et non opérés car ne présentant pas nos indications opératoires ou refusant la chirurgie.

2. Critères de non inclusion :

- L'hypercalcémie 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 reprises chirurgicales
- Les patients non guéris biologiquement après l'intervention chirurgicale
- Les patients présentant une pathologie associée grave

3. But de l'étude :

Le but de cette étude était d'évaluer l'évolution des symptômes non spécifiques de l'hyperparathyroïdie primaire et de la qualité de vie après guérison par le traitement chirurgical. Il est donc défini par le score SF-36 (Annexe 4) et par le score obtenu à

l'échelle des symptômes non spécifiques (Annexe 5), évalués après la chirurgie pour les patients opérés .

4. Critères d'évaluation :

- Evolution du score des échelles à 0, 3, 6 et 12 mois entre les 2 groupes
- Score de l'échelle SF36v2 (Annexe 4) à 0, 3, 6 et 12 mois
- Score et valeur de chaque item de l'échelle des symptômes à 3, 6 et 12 mois
- Evolution des taux de calcémie et PTH

Les deux questionnaires étaient utilisés au 3^{ème} mois postopératoire lors d'une consultation, la guérison des patient étant évaluée biologiquement à 3 mois (dosage de la calcémie et de la PTH). L'inclusion définitive des patients opérés était faite au 3^{ème} mois lorsque la guérison biologique était certaine. Les contrôles tardifs aux 6^{ème} et 12^{ème} mois étaient faits par envoi des questionnaires par courrier.

5. Questionnaire « Symptômes non spécifiques » de l'hyperparathyroïdie primaire :

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, et dont la disparition après chirurgie n'est pas confirmée.

6. Score SF36-v2 :

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 2000 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)

Le score est composé de 36 questions. Il existe 2 à 10 questions par paramètres. 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 (Mental Component Summary = MCS). Les scores sont transformés en une échelle de 0 à 100. On obtient ainsi un score général de qualité de vie.

Pour chaque patient, on évalue aussi la cohérence des réponses par un index (Response Consistency Index = RCI) de 0 à 15 : plus il existe de réponses incohérentes, plus cet index est élevé.

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 normale. Il n'existe actuellement pas de normes pour la France, les scores normalisés sont donc calculés en fonction de la norme américaine.

7. Taille de l'échantillon :

Il s'agissait d'une étude pilote dans la mesure où les informations de la littérature sont insuffisantes pour évaluer la variabilité des résultats entre les patients opérés et les témoins. De plus, l'un des critères de jugement concerne une nouvelle échelle de signes généraux construite dans ce projet.

Dans ces conditions, le nombre de sujets était basé sur le délai de recrutement d'une année des centres inclus dans l'étude. Il était donc prévu d'inclure dans le protocole 150 cas opérés et 30 témoins, soit au total 180 patients.

8. Visite de Pré inclusion :

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

- Consultation :
 - état civil, âge, poids, taille, Indice de masse corporelle (IMC ou BMI)
 - ménopause ou non chez la femme
 - traitement en cours
 - antécédents médicaux et chirurgicaux
 - âge 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 gastro-duodénaux, pancréatite, polyurie, polydipsie, dépression, irritabilité, troubles de mémoire, céphalées, angor, troubles du rythme.
- Bilan biologique : calcémie, phosphorémie, parathormonémie, créatininémie, TSH, calciurie des 24 heures, cholestérol total, HDL cholestérol et LDL cholestérol, glycémie, vitamine D (25-OH D3).
- Bilan morphologique (facultatif), pour la localisation préopératoire : échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne.
- Remise des questionnaires « symptômes » et SF-36v2 aux patients. Les questionnaires remplis étaient récupérés en fin de consultation. Ces questionnaires étaient remplis par les patients seuls, par écrit, sans aide et dans une pièce séparée.

9. Intervention Chirurgicale :

L'intervention se déroulait dans un des six centres.

Le type d'anesthésie était précisé : anesthésie générale, locale 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 poids de la ou des glandes et 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 hypoparathroïdie et de son éventuel traitement.

La morbidité médicale était aussi recherchée, ainsi que la mortalité.

Enfin la durée d'hospitalisation était précisée.

10. Visite d'inclusion :

Cette visite avait lieu au troisième mois post-opératoire pour les patients opérés, ou trois mois après la visite de préinclusion pour les patients du groupe témoin.

Le critère d'inclusion pour les patients opérés était la guérison biologique, c'est à dire une calcémie inférieure à 2.6 mmol/L.

Les signes cliniques étaient à nouveau évalués chez les patients.

Outre la calcémie, le bilan biologique comportait : PTH, calciurie de 24 heures, phosphorémie, créatininémie et glycémie.

Toutes les modifications de traitement étaient notifiées.

Les deux questionnaires (questionnaire de symptômes non spécifiques et SF36-v2) étaient remis aux patients.

11. Suivi à 6 mois :

Au sixième mois postopératoire ou de suivi, les 2 questionnaires étaient envoyés au patient.

Un contrôle biologique, comportant une calcémie, un dosage de la PTH, une glycémie, une créatininémie et une phosphorémie, était réalisé.

12. Suivi à 12 mois :

Au douzième mois postopératoire, les 2 questionnaires étaient à nouveau adressés aux patients avec une ordonnance de contrôle biologique identique à celle du sixième mois postopératoire.

A l'issue de ce bilan et des réponses aux questionnaires, le patient était sorti de l'étude.

13. 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.

14. Analyses des données :

a) Analyse de l'échelle des signes généraux :

Les résultats de l'analyse descriptive étaient exprimés en moyenne \pm écart-type (SD), en fréquence et en étendues.

La validité interne de l'échelle des signes généraux a été confirmée par une analyse en composantes principales, en utilisant la matrice de corrélation et une rotation varimax ainsi que par le calcul des coefficients alpha de Cronbach.

Dans cette étude, nous ne disposions que d'une seule mesure par sujet, la reproductibilité et la sensibilité au changement au cours du temps n'étaient pas étudiées.

Les scores étaient calculés par la somme des réponses données à chaque item divisée par le nombre d'items remplis par chaque patient, puis ramenés sur une échelle de 0 à 100.

b) Comparaison avant et après dans le groupe « Chirurgie » :

La comparaison des signes cliniques avant et après a été faite par le test du chi-2 de Mac-Neamar.

Après validation de l'échelle sur les signes généraux, une première comparaison était effectuée pour le groupe « Chirurgie », entre les scores avant et après chirurgie (3, 6, et 12 mois).

15. Tests statistiques :

L'analyse des résultats des scores SF-36 a été faite par la QualityMetric Incorporation à l'aide du service de calculs des scores en ligne sur internet.

Pour le score SF-36, les tests utilisés pour comparer les moyennes étaient soit le t-test (données appariées lorsque la distribution des scores suit une loi Normale), soit le test de Wilcoxon (données appariées). Le test de normalité des scores utilisé est le test de Shapiro-Wilks.

Pour le score des symptômes non spécifiques, 2 tests ont été utilisés : pour les variables à 2 modalités, le test du chi-2 de Mac-Nemar, et pour les variables à plus de 2 modalités, les tests de Wilcoxon appariés (on considère alors les variables comme des variables ordinales).

Des modèles mixtes ont été utilisés pour comparer les évolutions des scores des échelles entre les 2 groupes et des taux de calcémie et de PTH entre les 2 groupes.

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

16. Lieu d'analyses et logiciels :

Toutes les données ont été analysées avec les logiciels SPAD, Splus6, SAS 8.0 au PIMESP.

III. RESULTATS

1. Démographie :

Depuis mai 2003, 65 patients (55 femmes et 10 hommes) ont été inclus dans l'étude avec un diagnostic certain d'hyperparathyroïdie primaire (tableau 2) et de guérison biologique (normocalcémie) au troisième mois postopératoire (tableau 1).

Dix patients pré inclus dans l'étude, c'est-à-dire avec un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, n'ont pas pu être inclus : 2 patients n'étaient pas guéris à 3 mois, 3 patients n'avaient pas rempli les questionnaires, 4 patients n'avaient pas de calcémie au troisième mois postopératoire et un patient a été exclu car il était initialement dans le groupe témoin et a finalement été opéré.

Le taux de succès de l'intervention était donc de 97%.

Aucun patient n'a été inclus dans le groupe témoin (non chirurgical).

Tableau 1 : nombre de sujets par centre

<i>Centre</i>	<i>Nb sujets</i>	<i>%</i>
Limoges	7	10,8
Marseille	23	35,4
Nancy	14	21,5
Nantes	15	23,1
Poitiers	6	9,2
Total	65	100

Les patients étaient âgés de 31 à 83 ans, avec une moyenne d'âge de $62,5 \pm 12,2$ ans (tableau 3). 72,7 % des femmes étaient ménopausées.

La calcémie moyenne était de $2,83 \pm 0,26$ mmol/L, avec des extrêmes de 2,5 à 3,93 mmol/L et la concentration moyenne de PTH de $179,7 \pm 451,67$ ng/L.

Tableau 2 : critères de préinclusion

	<i>Calcémie</i> (mmol/L)	PTH (ng/L)
min	2,50	43
max	3,93	3652
moyenne \pm écart type	$2,83 \pm 0,26$	$179,7 \pm 451,67$
médiane	2,76	93
nb données manquantes	0	0

Tableau 3 : démographie

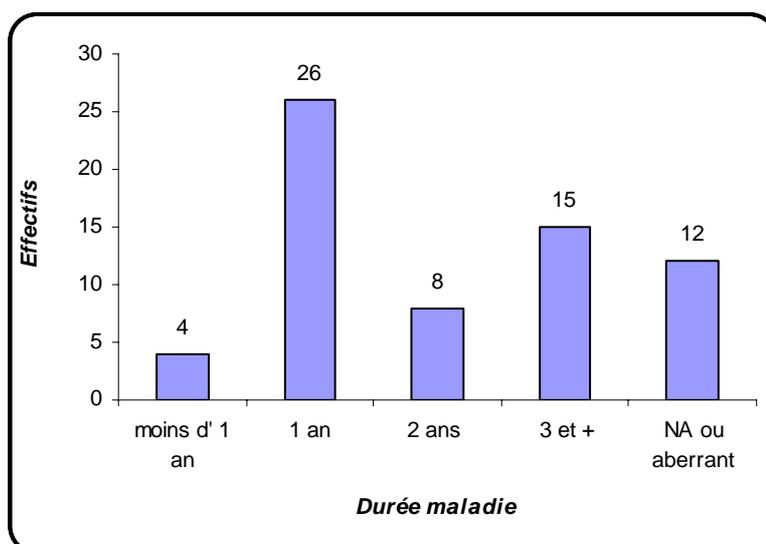
	<i>Age</i>	<i>Poids (kg)</i>	<i>Taille (cm)</i>	<i>BMI</i>
min	31	48	136	18,50
max	83	112	188	39
moyenne \pm écart type	$62,54 \pm 12,2$	$69,98 \pm 15,9$	$162,2 \pm 10,2$	$26,47 \pm 5,2$
médiane	62	67	160	25
nb données manquantes	0	12	12	12

L'âge moyen de début de la symptomatologie ou de la découverte de l'hyperparathyroïdie primaire était de 57,5 ans (tableau 4, figure 1).

Tableau 4 : histoire de la maladie

		Age de début	<i>Durée maladie (ans)</i>
min		18	0
max		82	31
moyenne	± écart type	57,45 ± 14,3	4,17 ± 6,8
médiane		58	1
nb	données manquantes	12	12

Figure 1: répartition de la durée de la maladie



2. Critères du NIH :

En ce qui concerne les critères du NIH revus en 2002 :

- 15 patients (24,2 %) avaient des antécédents de lithiases urinaires.
- 13 patients (21,0 %) avaient une atteinte osseuse.
- 22 patients (33,8 %) avaient une hypercalcémie marquée ($> 0,25$ mmol/l à la normale).
- 5 patients (7,7 %) avaient une hypercalciurie (>10 mmol/24h).
- 10 patients (15,4 %) avaient moins de 50 ans.

Au total, 51 patients rentraient dans les critères du NIH revus en 2002 et 4 patients n'avaient aucun critère du NIH et ont été opérés tout de même.

3. Signes cliniques préopératoires d'interrogatoire (Tableau 5) :

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés par l'interrogatoire en préopératoire étaient l'asthénie (74 %), les douleurs articulaires (56 %), les douleurs osseuses (50 %), la fatigabilité musculaire (42 %), les douleurs musculaires (35,5 %), l'irritabilité (34 %), la polyurie (31 %), les troubles de mémoire (29 %), la polydipsie (27 %), la constipation (27 %) et la dépression (26 %)).

Tableau 5 : Signes cliniques préopératoires d'interrogatoire

	<i>Oui (%)</i>	<i>DM</i>
Calculs rénaux	15 (24,2%)	3
Néphrocalcinose	1 (1,6%)	3
Ostéoporose	13 (21,0%)	3
Douleurs osseuses	31 (50%)	3
Fractures	4 (6,4%)	3
Douleurs articulaires	35 (56,4%)	3
Asthénie	46 (74,2%)	3
Perte poids	9 (14,5%)	3
Douleurs musculaires	22 (35,5%)	3
Fatigabilité musculaire	26 (41,9%)	3
Nausées	8 (12,9%)	3
Douleurs abdominales	10 (16,1%)	3
Constipation	17 (27,4%)	3
Ulcère gastrique ou duodéal	5 (8,1%)	3
Pancréatite	0 (0%)	3
Polyurie	19 (31,1%)	4
Polydipsie	17 (27,4%)	3
Dépression	16 (25,8%)	3
Irritabilité	21 (33,9%)	3
Troubles de mémoire	18 (29,0%)	3
Céphalées	14 (22,6%)	3
Angor	0 (0%)	3
Troubles du rythme	6 (9,7%)	3

% calculé après suppression des données manquantes

4. Biologie préopératoire (Tableau 6) :

Vingt six patients (40 %) avaient une hypophosphorémie (< 0,8 mmol/L). Sur l'ensemble des patients, la moyenne de la phosphorémie était basse (0,83 mmol/L).

Trente patients (46 %) avaient une concentration plasmatique de vitamine D basse (< 25 ng/mL), mais un seul patient avait une vraie carence (Vitamine D < 5 ng/mL).

Tableau 6 : Biologie préopératoire

	Phosphorémie (mmol/L)	Créatininémie (μmol/L)	TSH (μU/L)
min	0,54	49	0,12
max	1,98	254	8,89
moyenne ± écart type	0,83 ± 0,2	78,36 ± 31,5	2,17 ± 1,9
médiane	0,80	71	1,47
nb données manquantes	6	11	42

	Vitamine D (ng/mL)
min	7,80
max	88,10
moyenne ± écart type	22,52 ± 15,7
médiane	18

nb données 28
manquantes

5. Localisation préopératoire :

Les examens réalisés pour le repérage des glandes pathologiques en préopératoire n'étaient pas systématiques. Quarante huit patients (87,3 %) ont bénéficié d'une échographie et 49 patients d'une scintigraphie (87,5 %). Les résultats de ces examens ont été contributifs chez 41 patients pour l'échographie et chez 41 patients pour la scintigraphie. Les deux examens étaient concordants chez 25 patients (38 %), retrouvant toujours un adénome unique.

6. Prise en charge chirurgicale :

La plupart des interventions ont eu lieu sous anesthésie générale (91 %).

Cinq patients ont eu une anesthésie locale, tous dans le centre de Limoges.

La voie d'abord étaient une cervicotomie classique dans 45 % des cas, unilatérale dans 22 % des cas et vidéoscopique dans 27 % des cas (dans un seul centre, à Marseille). Trois patients chez qui une voie d'abord latéralisée avaient été tentée, ont du finalement avoir une cervicotomie classique car l'exploration initiale n'était pas satisfaisante.

La morbidité était faible. Trois patients ont présenté une hypoparathyroïdie transitoire, traitée par calcium per os associé ou non à de la vitamine D. Il n'y a eu aucune lésion récurrentielle, ni hypoparathyroïdie définitive, ni hématome compressif.

La mortalité était nulle.

La durée moyenne d'hospitalisation était de $2,7 \pm 1,3$ jours (1 à 8 jours) : elle était en général prolongée chez les patients qui nécessitaient un relais de leur traitement anticoagulant.

7. Anatomopathologie :

Les résultats anatomopathologiques retrouvaient un adénome unique chez 44 patients

(85 %) et une hyperplasie de plusieurs glandes chez 8 patients (15 %). Aucun cas de carcinome parathyroïdien n'a été rapporté.

Le poids moyen des glandes enlevées était de 1504 ± 4741 milligrammes (34 à 32000).

8. Evolution des données biologiques (Figures 2):

La calcémie s'est normalisé immédiatement en postopératoire et reste inférieure à 2,6 mmol/L en postopératoire et à 3 mois (Tableau 7).

La PTH s'est normalisée aussi rapidement en peropératoire. Dix-huit patients présentaient une PTH élevée à 3 mois (> 60 ng/L) alors que la calcémie était normale.

La calciurie est normalisée ($< 7,5$ mmol/24 h), sauf chez 3 patients.

La phosphorémie moyenne s'est aussi normalisée ($> 0,8$ mmol/L), sauf chez un patient (Tableau 8).

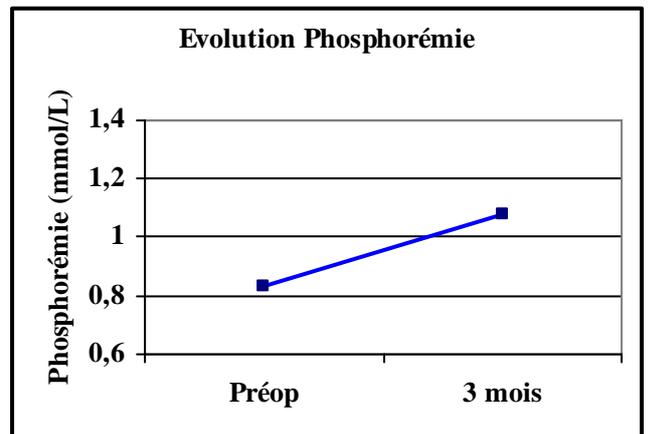
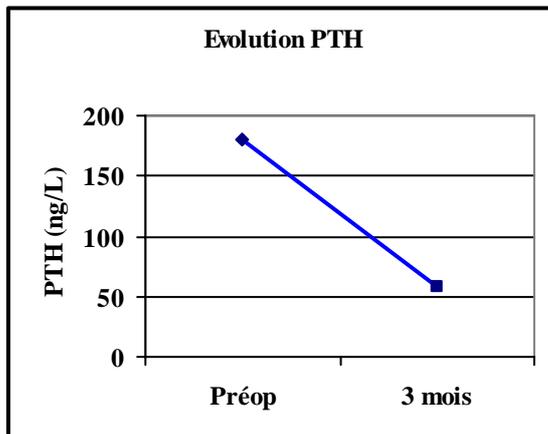
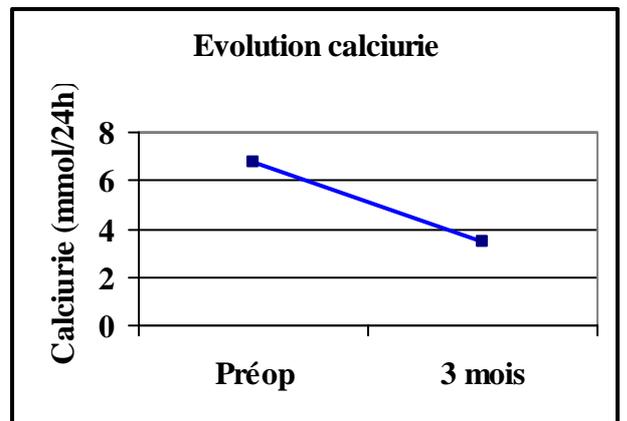
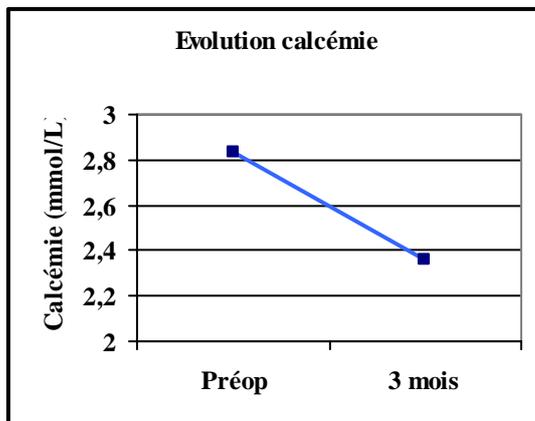
Tableau 7 : Calcémie postopératoire

		<i>Calcémie</i> <i>(mmol/L)</i>
min		1,42
max		2,57
moyenne	\pm écart	$2,36 \pm 0,17$
type		
médiane		2,38
nb	données	3
manquantes		

Tableau 8 : Autres données biologiques postopératoires

	<i>PTH</i> (ng/L)	<i>Calciurie</i> (mmol/24h)	Phosphorémie (mmol/L)	Créatininémie (μmol/L)	Glycémie (mmol/L)
min	5	0,27	0,79	44	1,15
max	489	14	1,50	175	19,80
moyenne	57,58	3,47	1,08	82,77	5,66
± écart type	± 63,92	± 2,48	± 0,16	± 22,79	± 2,42
médiane	43	3,04	1,08	79,6	5,40
nb données manquantes	8	24	6	16	19

Figures 2 : Evolution des données biologiques entre la période préopératoire et le 3^{ème} mois postopératoire



9. Evolution des signes cliniques (Tableaux 9 et 10) :

Tous les signes cliniques d'interrogatoire ont été améliorés par la chirurgie, sauf la perte de poids, les troubles de mémoire et les troubles du rythme.

Il y a des différences significatives entre les deux périodes pour 3 des 23 signes cliniques, qui sont améliorés par la parathyroïdectomie :

- calculs rénaux : leur fréquence est plus élevée en préopératoire (24 %) qu'à 3 mois (3 %).
- asthénie : sa fréquence est plus élevée en préopératoire (74 %) qu'à 3 mois (38 %).
- irritabilité : sa fréquence est plus élevée en préopératoire (34 %) qu'à 3 mois (28%).

Tableau 9 : signes cliniques d'interrogatoire au 3^{ème} mois postopératoire

	Oui	DM
Calculs rénaux	1 (3 %)	26
Néphrocalcinose	/	26
Ostéoporose	7 (18 %)	26
Douleurs osseuses	15 (38 %)	26
Fractures	/	26
Douleurs articulaires	16 (41 %)	26
Asthénie	15 (38 %)	26
Perte poids	6 (15 %)	26
Douleurs musculaires	11 (28 %)	26
Fatigabilité musculaire	11 (28 %)	26
Nausées	3 (8 %)	26
Douleurs abdominales	1 (3 %)	26
Constipation	9 (23 %)	26
Ulcère gastrique ou duodéal	2 (5 %)	26
Pancréatite	/	26
Polyurie	9 (23 %)	26
Polydipsie	11 (28 %)	26
Dépression	8 (21 %)	26
Irritabilité	11 (28 %)	26
Troubles de mémoire	12 (31 %)	26
Céphalées	8 (21 %)	26
Angor	/	26
Troubles du rythme	5 (13 %)	26

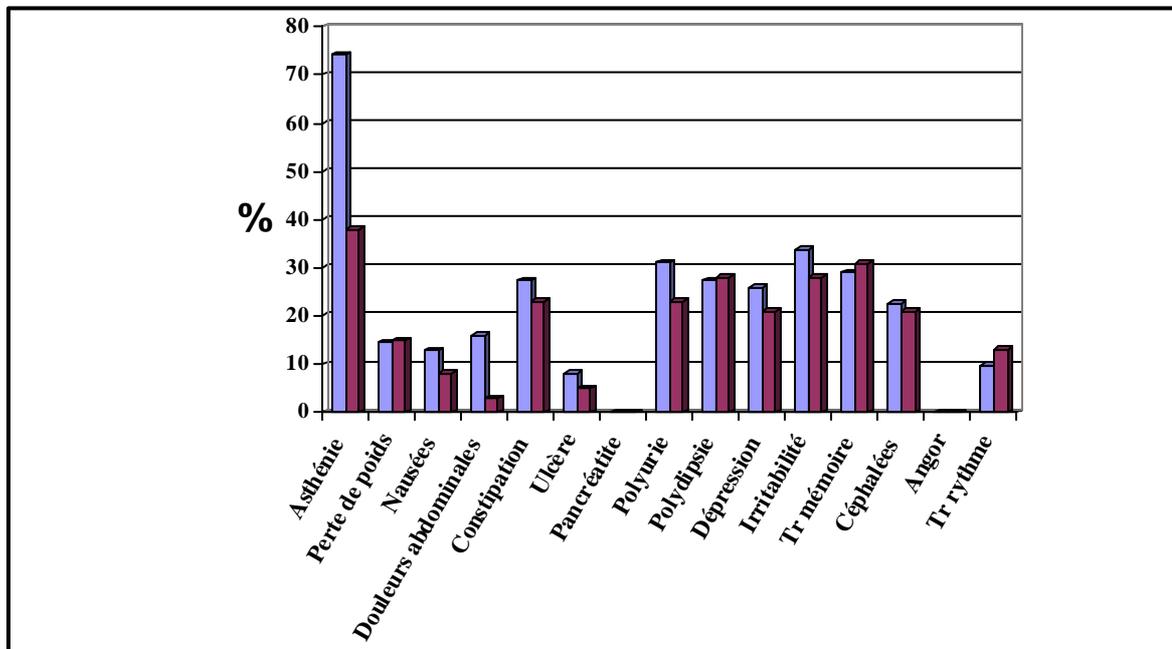
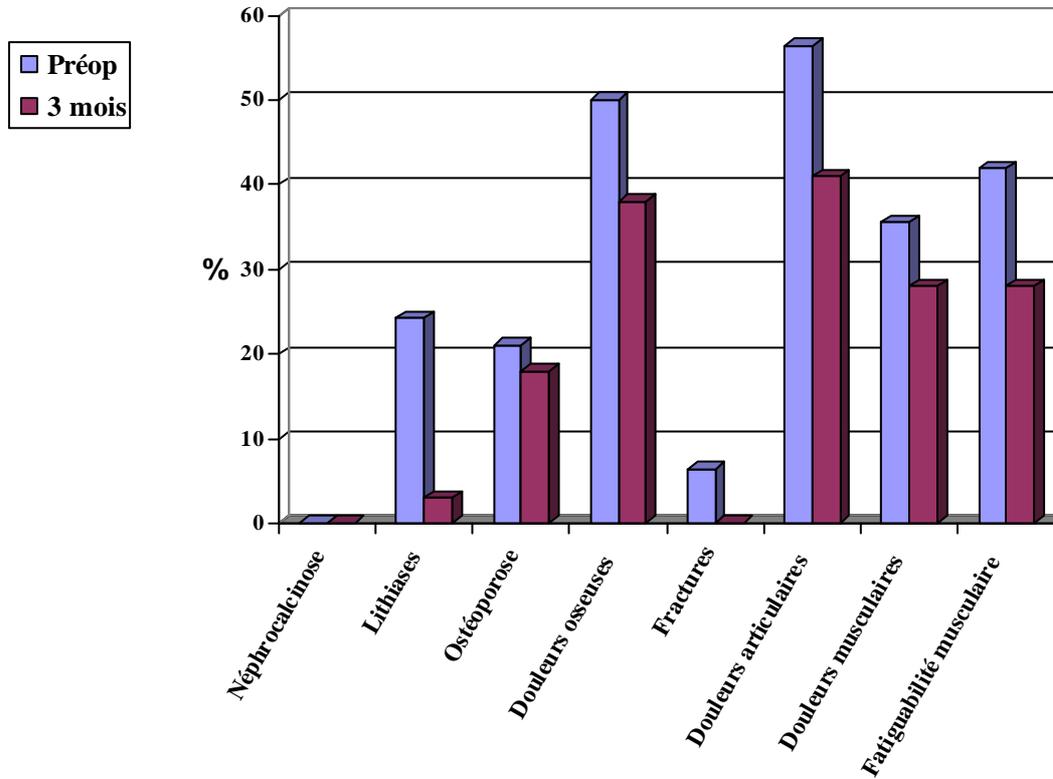
Tableau 10 : Evolution des signes cliniques en préopératoire et à 3 mois

3 MOIS			
PRE-OP			
Constipation	Non	Oui	
Non	26	2	<i>P=0,68</i>
Oui	4	7	
Ulcère gastrique ou duodénal	Non	Oui	
Non	33	1	<i>P=0,37</i>
Oui	4	1	
Pancréatite	Non	Oui	
Non	39	0	/
Oui	0	0	
Polyurie	Non	Oui	
Non	24	2	<i>P=0,45</i>
Oui	5	7	
Polydipsie	Non	Oui	
Non	24	2	<i>P=0,68</i>
Oui	4	9	
Dépression	Non	Oui	
Non	25	1	<i>P=0,13</i>
Oui	6	7	
Irritabilité	Non	Oui	
Non	20	1	<i>P=0,0455</i>
Oui	8	10	
Troubles de mémoire	Non	Oui	
Non	23	2	<i>P=0,68</i>
Oui	4	10	
Céphalées	Non	Oui	
Non	27	4	<i>P=1</i>
Oui	4	4	
Angor	Non	Oui	
Non	39	0	/
Oui	0	0	
Troubles du rythme	Non	Oui	
Non	34	1	<i>P=1</i>
Oui	0	4	

3 MOIS				
PRE-OP				
Calculs rénaux	Non	Oui		
Non	31	0		<i>P=0,0233</i>
Oui	7	1		
Néphrocalcinose	Non	Oui		
Non	39	0		/
Oui	0	0		
Ostéoporose	Non	Oui		
Non	31	1		<i>P=1</i>
Oui	1	6		
Douleurs osseuses	Non	Oui		
Non	18	3		<i>P=0,51</i>
Oui	6	12		
Fractures	Non	Oui		
Non	35	0		/
Oui	4	0		
Douleurs articulaires	Non	Oui		
Non	15	2		<i>P=0,11</i>
Oui	8	14		
Asthénie	Non	Oui		
Non	7	1		<i>P=0,0004</i>
Oui	17	14		
Perte poids	Non	Oui		
Non	29	4		<i>P=1</i>
Oui	4	2		
Douleurs musculaires	Non	Oui		
Non	21	3		<i>P=0,34</i>
Oui	7	8		
Fatigabilité musculaire	Non	Oui		
Non	20	2		<i>P=0,11</i>
Oui	8	9		
Nausées	Non	Oui		
Non	33	0		<i>P=0,25</i>
Oui	3	3		
Douleurs abdominales	Non	Oui		
Non	34	0		<i>P=0,13</i>
Oui	4	1		

Figures 3 :Evolution des signes cliniques d'interrogatoire en préopératoire et à 3 mois

Evolution des signes cliniques d'interrogatoire



10. Score SF-36 :

a) Comparaison SF-36 préopératoire et SF-36 à 3 mois (Tableau 11, Figures 4) :

Tous les paramètres du score SF-36 sont améliorés après chirurgie.

Les paramètres du SF-36 pour lesquels il existe une différence significative entre les moyennes préopératoires et postopératoires à 3 mois sont : physical functioning (Fonctionnement Physique), role physical (Activité Physique), general health (Etat Général Physique), vitality (Vitalité), role emotional (Emotivité), mental health (Etat General Mental) aussi bien pour les scores non normalisés que pour les scores normalisés : il existe donc une amélioration de 6 paramètres sur 8. Il existe par ailleurs une différence significative pour le score mental global (mental component summary).

Les réponses au questionnaire sont cohérentes dans l'ensemble car le RCI (Index de cohérence) est rarement différent de 0.

Tableau 11 : comparaison des scores SF-36 en préopératoire et à 3 mois

Scores non normalisés :

	<i>PF pré-op</i>	<i>PF 3 mois</i>	<i>RP pré-op</i>	<i>RP 3 mois</i>
min	0	0	0	0
max	100	100	25	25
moyenne ± écart type	58,04 ± 28,8	66,10 ± 29,1	8,96 ± 9,9	13,33 ± 10,4
	<i>Diff. = 8,06 S</i>		<i>Diff. = 4,37 S</i>	
médiane	60	75	6,25	12,5
nb données manquantes	1	1	0	2

	<i>BP pré-op</i>	<i>BP 3 mois</i>	<i>GH pré-op</i>	<i>GH 3 mois</i>
min	0	0	0	5
max	100	100	87	97
moyenne ± écart type	48,20 ± 26,8	53,14 ± 24,0	50,07 ± 18,9	56,85 ± 20,3
	<i>Diff. = 4,94 NS</i>		<i>Diff. = 6,78 S</i>	
médiane	41	51	47	57
nb données manquantes	1	2	5	4

	<i>VT pré-op</i>	<i>VT 3 mois</i>	<i>SF pré-op</i>	<i>SF 3 mois</i>
min	0	0	12,5	12,5
max	87,5	100	100	100
moyenne ± écart type	36,68 ± 20,9	48,06 ± 23,8	65,25 ± 25,6	71,4 ± 20,5
	<i>Diff. = 11,38 S</i>		<i>Diff. = 6,15 NS</i>	
médiane	37,5	50	62,5	75
nb données manquantes	4	2	1	1

	<i>RE pré-op</i>	<i>RE 3 mois</i>	<i>MH pré-op</i>	<i>MH 3 mois</i>
min	0	0	5	0
max	25	25	100	100

moyenne \pm écart type	10,94 \pm 10,7	15,64 \pm 11,0	47,94 \pm 23,7	58,06 \pm 22,4
	<i>Diff. = 4,7 S</i>		<i>Diff. = 10,12 S</i>	
médiane	8,33	25	47,5	60
nb données manquantes	4	3	6	4

Scores normalisés :

	<i>PF_NBS</i>	<i>PF_NBS</i>	<i>RP_NBS</i>	<i>RP_NBS</i>
	<i>pré-op</i>	<i>3 mois</i>	<i>pré-op</i>	<i>3 mois</i>
min	14,94	14,94	17,67	17,67
max	57,03	57,03	27,47	27,47
moyenne \pm écart type	39,37 \pm 12,1	42,76 \pm 12,2	21,18 \pm 3,9	22,89 \pm 4,1
	<i>Diff. = 3,39 S</i>		<i>Diff. = 1,71 S</i>	
médiane	40,2	46,5	20,12	22,57
nb données manquantes	1	1	0	2

	<i>BP_NBS</i>	<i>BP_NBS</i>	<i>GH_NBS</i>	<i>GH_NBS</i>
	<i>pré-op</i>	<i>3 mois</i>	<i>pré-op</i>	<i>3 mois</i>
min	19,86	19,86	16,23	18,61
max	62,12	62,12	57,7	62,47
moyenne \pm écart type	40,23 \pm 11,3	42,31 \pm 10,2	40,10 \pm 9,0	43,33 \pm 9,7
	<i>Diff. = 2,08 NS</i>		<i>Diff. = 3,23 S</i>	
médiane	37,18	41,4	38,63	43,4
nb données manquantes	1	2	5	4

	<i>VT_NBS</i> <i>pré-op</i>	<i>VT_NBS</i> <i>3 mois</i>	<i>SF_NBS</i> <i>pré-op</i>	<i>SF_NBS</i> <i>3 mois</i>
min	20,87	20,87	18,67	18,67
max	64,58	70,82	56,85	56,85
moyenne ± écart type	39,19 ± 10,4	44,88 ± 11,9	41,69 ± 11,2	44,37 ± 9,0
	<i>Diff. = 5,69 S</i>		<i>Diff. = 2,68 NS</i>	
médiane	39,6	45,8	40,49	45,94
nb données manquantes	4	2	1	1

	<i>RE_NBS</i> <i>pré-op</i>	<i>RE_NBS</i> <i>3 mois</i>	<i>MH_NBS</i> <i>pré-op</i>	<i>MH_NBS</i> <i>3 mois</i>
min	9,23	9,23	10,58	7,77
max	20,89	20,89	64,09	64,09
moyenne ± écart type	14,33 ± 4,9	16,53 ± 5,1	34,77 ± 13,3	40,47 ± 12,6
	<i>Diff. = 2,2 S</i>		<i>Diff. = 5,7 S</i>	
médiane	13,12	20,89	34,52	41,56
nb données manquantes	4	3	6	4

Scores Globaux :

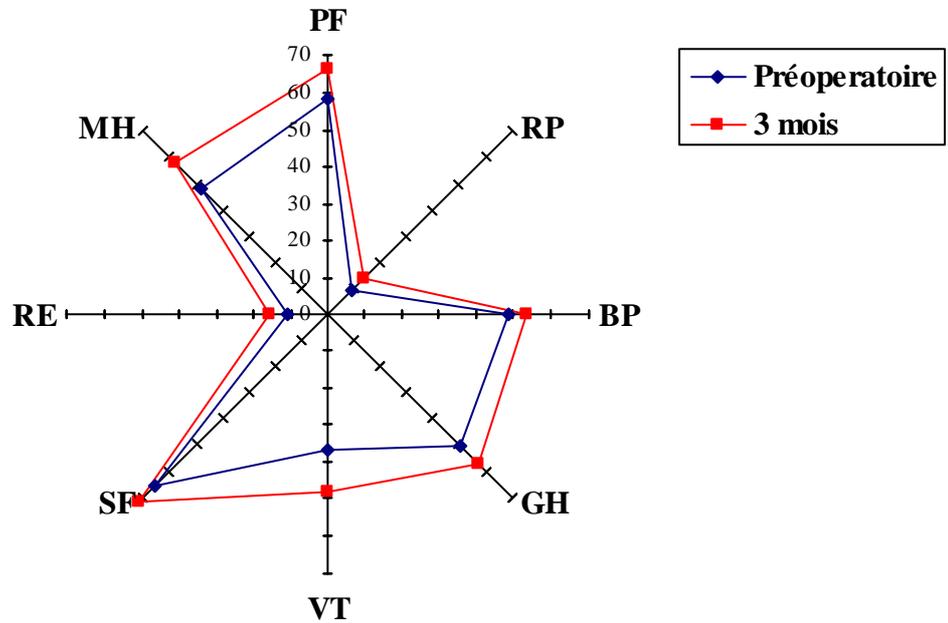
	<i>PCS pré-op</i>	<i>PCS 3 mois</i>	<i>MCS pré-op</i>	<i>MCS 3 mois</i>
min	23,68	22,64	10,12	15,7
max	55,03	55,23	50,81	52,86
moyenne ± écart type	39,95 ± 8,5	42,39 ± 8,0	28,98 ± 10,6	34,30 ± 9,1
	<i>Diff. = 2,44 NS</i>		<i>Diff. = 5,32 S</i>	
médiane	39,0	42,36	27,9	35,1
nb données manquantes	9	5	9	5

RCI :

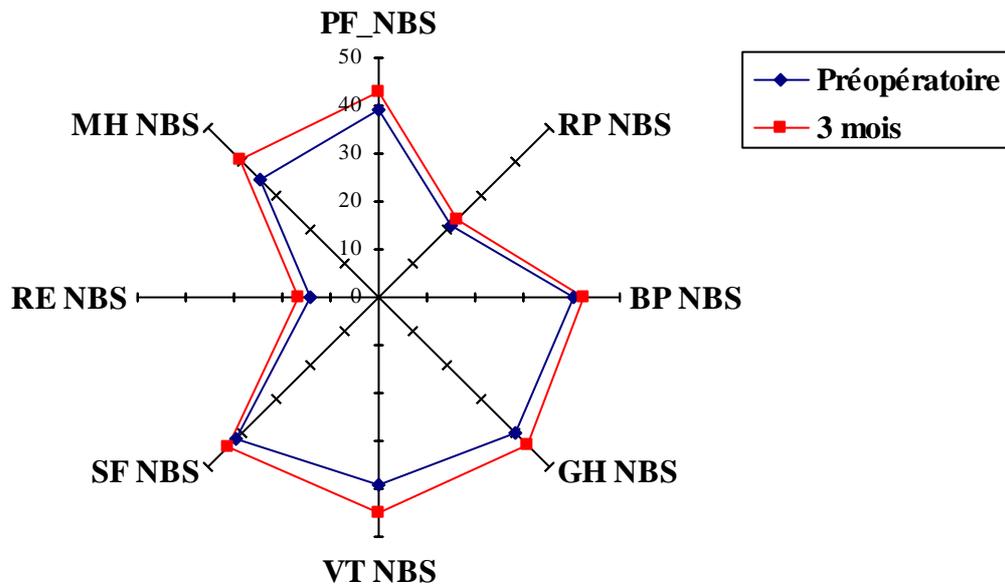
	<i>RCI pré-op</i>	<i>RCI 3 mois</i>
RCI = 0	n = 58	n = 57
RCI = 1	n = 0	n = 1
RCI = 2	n = 1	n = 0
RCI = 3	n = 1	n = 1
NA	n = 0	n = 1

Figures 4 : Evolution du score SF-36

Evolution Score SF-36 non normalisé



Evolution Score SF-36 normalisé



b) Comparaison entre groupe PTH à 3 mois normale et groupe PTH à 3 mois élevée :

Parmi les sujets inclus à 3 mois, 38 patients avaient une PTH normalisée (groupe 1) et 18 patients (30 %, groupe 2) avaient une PTH toujours élevée (> 60 ng/L). Le dosage de PTH était manquant chez 4 patients.

Comparaison préopératoire (Tableau 12) :

En préopératoire, il n'existait pas de différence significative entre ces 2 groupes, pour le score SF-36, sauf pour le score global physique (physical component summary), qui était meilleur dans le groupe avec une PTH normal à 3 mois.

Comparaison au troisième mois postopératoire (Tableau 13) :

Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes pour le score SF-36 au troisième mois postopératoire.

Comparaison des différences (score postopératoire à 3 mois – score préopératoire) entre le groupe avec PTH normale à 3 mois et le groupe avec PTH anormale à 3 mois (Tableau 14) :

Il n'existe aucune différence significative entre les moyennes des différences (score postopératoire et score préopératoire) des 2 groupes.

Tableau 12 : comparaison des scores SF-36 préopératoire entre le groupe PTH normale à 3 mois (groupe 1) et le groupe PTH élevée à 3 mois (groupe 2)

Scores non normalisés :

	<i>PF groupe 1</i>	<i>PF groupe 2</i>	<i>RPgroupe 1</i>	<i>RP groupe 2</i>
min	0	10	0	0
max	100	100	25	25
moyenne ± écart type	62,25 ± 27,8	47,72 ± 26,2	8,22 ± 9,1	8,68 ± 11,4
	<i>Diff. = 14,53 NS</i>		<i>Diff. = 0,46 NS</i>	
médiane	65,8	45,0	6,25	0
nb données manquantes	0	0	0	0

	<i>BP groupe 1</i>	<i>BP groupe 2</i>	<i>GH groupe 1</i>	<i>GH groupe 2</i>
min	0	12	0	30
max	100	100	87	72
moyenne ± écart type	48,86 ± 27,8	43,28 ± 23,4	51,28 ± 21,3	47,03 ± 14,5
	<i>Diff. = 5,58 NS</i>		<i>Diff. = 4,25 NS</i>	
médiane	41	41	49,5	42,5
nb données manquantes	1	0	4	0

	<i>VT groupe 1</i>	<i>VT groupe 2</i>	<i>SFgroupe 1</i>	<i>SF groupe 2</i>
min	0	0	12,50	37,50
Max	87,5	68,75	100	100
moyenne ± écart type	38,83 ± 20,8	33,46 ± 21,6	64,53 ± 27,2	62,5 ± 22,7
	<i>Diff. = 5,37 NS</i>		<i>Diff. = 2,03 NS</i>	
médiane	37,5	37,5	62,5	56,25
nb données manquantes	2	1	1	0

	<i>RE groupe 1</i>	<i>RE groupe 2</i>	<i>MH groupe 1</i>	<i>MH groupe 2</i>
min	0	0	5	10
max	25	25	100	85
moyenne \pm écart type	10,17 \pm 10,0	11,11 \pm 12,1	48,53 \pm 25,5	47,87 \pm 22,4
	<i>Diff. = 0,94 NS</i>		<i>Diff. = 0,66 NS</i>	
médiane	8,33	4,16	47,5	50,0
nb données manquantes	4	0	4	1

Scores normalisés

	<i>PF_NBS</i>	<i>PF_NBS</i>	<i>RP_NBS</i>	<i>RP_NBS</i>
	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>
min	14,94	19,15	17,67	17,67
max	57,03	57,03	27,47	27,47
moyenne \pm écart type	41,14 \pm 11,7	35,03 \pm 11,0	20,89 \pm 3,6	21,07 \pm 4,5
	<i>Diff. = 6,11 NS</i>		<i>Diff. = 0,18 NS</i>	
médiane	42,6	33,9	20,12	17,67
nb données manquantes	0	0	0	0
	<i>BP_NBS</i>	<i>BP_NBS</i>	<i>GH_NBS</i>	<i>GH_NBS</i>
	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>
min	19,86	24,93	16,23	30,53
max	62,12	62,12	57,70	50,55
moyenne \pm écart type	40,51 \pm 11,7	38,15 \pm 9,9	40,67 \pm 10,1	38,64 \pm 6,9
	<i>Diff. = 2,36 NS</i>		<i>Diff. = 2,03 NS</i>	
médiane	37,18	37,18	39,82	36,49
nb données manquantes	1	0	4	0

	<i>VT_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>VT_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>SF_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>SF_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	20,87	20,87	18,67	29,58
max	64,58	55,21	56,85	56,85
moyenne ± écart type	40,27 ± 10,4	37,58 ± 10,8	41,37 ± 11,9	40,49 ± 9,9
	<i>Diff. = 2,69 NS</i>		<i>Diff. = 0,88 NS</i>	
médiane	39,6	39,6	40,49	37,76
nb données manquantes	2	1	1	0

	<i>RE_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>RE_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>MH_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>MH_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	9,23	9,23	10,58	13,40
max	20,89	20,89	64,09	55,64
moyenne ± écart type	13,98 ± 4,7	14,41 ± 5,6	35,1 ± 14,3	34,72 ± 12,6
	<i>Diff. = 0,43 NS</i>		<i>Diff. = 0,38 NS</i>	
médiane	13,12	11,17	34,52	35,93
nb données manquantes	4	0	4	1

Scores globaux

	<i>PCS</i> <i>groupe 1</i>	<i>PCS</i> <i>groupe 2</i>	<i>MCS</i> <i>groupe 1</i>	<i>MCS</i> <i>groupe 2</i>
min	24,12	23,68	10,12	12,85
max	53,42	55,03	50,13	50,81
moyenne ± écart type	41,52 ± 7,7	36,32 ± 8,5	28,39 ± 11,1	30,32 ± 10,7
	<i>Diff. = 5,20 S</i>		<i>Diff. = 1,93 NS</i>	
médiane	42,06	36,01	26,05	32,11

nb données manquantes

7

1

7

1

Tableau 13 : comparaison des scores SF-36 à 3 mois entre le groupe PTH normale à 3 mois (groupe 1) et le groupe PTH élevée à 3 mois (groupe 2).

Scores non normalisés :

	<i>PF groupe 1</i>	<i>PF groupe 2</i>	<i>RP groupe 1</i>	<i>RP groupe 2</i>
min	0	5	0	0
max	100	100	25	25
moyenne \pm écart type	68,84 \pm 30,7	58,20 \pm 24,6	13,12 \pm 10,8	12,87 \pm 9,7
	<i>Diff. = 10,64 NS</i>		<i>Diff. = 0,25 NS</i>	
médiane	80	62,5	12,5	12,5
nb données manquantes	1	0	1	1
	<i>BP groupe 1</i>	<i>BP groupe 2</i>	<i>GH groupe 1</i>	<i>GH groupe 2</i>
min	0	0	5	20
max	100	74	97	87
moyenne \pm écart type	55,89 \pm 26,4	45,76 \pm 19,1	56,9 \pm 22,3	55,94 \pm 16,7
	<i>Diff. = 10,13 NS</i>		<i>Diff. = 0,96 NS</i>	
médiane	51	51	55	57
nb données manquantes	1	1	3	1

	<i>VT groupe 1</i>	<i>VT groupe 2</i>	<i>SF groupe 1</i>	<i>SF groupe 2</i>
min	0	0	12,50	37,50
max	100	75	100	100
moyenne \pm écart type	50,73 \pm 25,6	44,00 \pm 21,0	73,03 \pm 21,1	69,12 \pm 18,3
	Diff. = 6,73 NS		Diff. = 3,91 NS	
médiane	56,25	50,00	75,00	75,00
nb données manquantes	1	1	0	1

	<i>RE groupe 1</i>	<i>RE groupe 2</i>	<i>MH groupe 1</i>	<i>MH groupe 2</i>
min	0	0	0	20
max	25	25	100	85
moyenne \pm écart type	15,05 \pm 11,4	17,16 \pm 10,4	59,62 \pm 24,5	56,25 \pm 19,9
	Diff. = 2,11 NS		Diff. = 3,37 NS	
médiane	20,8	25,0	65,0	57,5
nb données manquantes	2	1	2	2

Scores normalisés

	<i>PF_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>PF_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>RP_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>RP_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	14,94	17,05	17,67	17,67
max	57,03	57,03	27,47	27,47
moyenne \pm écart type	43,92 \pm 12,9	39,44 \pm 10,4	22,81 \pm 4,2	22,71 \pm 3,8
	Diff. = 4,48 NS		Diff. = 0,10 NS	
médiane	48,61	41,25	22,57	22,57
nb données manquantes	1	0	1	1

	<i>BP_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>BP_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>GH_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>GH_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	19,86	19,86	18,61	25,76
max	62,12	51,13	62,47	57,70
moyenne ± écart type	43,48 ± 11,1	39,19 ± 8,1	43,35 ± 10,6	42,89 ± 8,0
	<i>Diff. = 4,29 NS</i>		<i>Diff. = 0,46 NS</i>	
médiane	41,41	41,41	42,45	43,40
nb données manquantes	1	1	3	1

	<i>VT_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>VT_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>SF_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>SF_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	20,87	20,87	18,67	29,58
max	70,82	58,33	56,85	56,85
moyenne ± écart type	46,21 ± 12,9	42,84 ± 10,5	45,08 ± 9,2	43,37 ± 8,0
	<i>Diff. = 3,37 NS</i>		<i>Diff. = 1,71 NS</i>	
médiane	48,97	45,85	45,94	45,94
nb données manquantes	1	1	0	1

	<i>RE_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>RE_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>MH_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>MH_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	9,23	9,23	7,77	19,03
max	20,89	20,89	64,09	55,64
moyenne ± écart type	16,25 ± 5,3	17,23 ± 4,8	41,34 ± 13,8	39,45 ± 11,2
	<i>Diff. = 0,98 NS</i>		<i>Diff. = 1,89 NS</i>	
médiane	18,90	20,89	44,38	40,15
nb données manquantes	2	1	2	2

Scores globaux

	PCS <i>groupe 1</i>	PCS <i>groupe 2</i>	MCS <i>groupe 1</i>	MCS <i>groupe 2</i>
min	22,64	23,92	16,30	15,70
max	55,23	50,80	52,86	47,70
moyenne ± écart type	43,26 ± 8,3	39,57 ± 6,6	34,83 ± 9,4	34,49 ± 9,0
	<i>Diff. = 3,69 NS</i>		<i>Diff. = 0,34 NS</i>	
médiane	43,78	39,80	34,34	35,72
nb données manquantes	3	2	3	2

Tableau 14 : comparaison des différences (score SF-36 postopératoire – score SF-36 préopératoire) entre le groupe PTH normale à 3 mois (groupe 1) et le groupe PTH élevée à 3 mois (groupe 2)

Scores non normalisés

	<i>PF groupe 1</i>	<i>PF groupe 2</i>	<i>RP groupe 1</i>	<i>RP groupe 2</i>
min	-50	-56,67	-10,42	-25
max	41,11	45,00	25	18,75
moyenne ± écart type	5,31 ± 21,3	10,49 ± 24,6	4,67 ± 10,2	3,68 ± 9,4
	<i>Diff. = 5,18 NS</i>		<i>Diff. = 0,99 NS</i>	
médiane	5	8,61	0	6,25
nb données manquantes	1	0	1	1
	<i>BP groupe 1</i>	<i>BP groupe 2</i>	<i>GH groupe 1</i>	<i>GH groupe 2</i>
min	-49	-59	-42	-20
max	53	52	47	32
moyenne ± écart type	7,03 ± 22,9	2,35 ± 25,5	5,34 ± 17,6	10,38 ± 14,6
	<i>Diff. = 4,68 NS</i>		<i>Diff. = 5,04 NS</i>	
médiane	9	0	5,5	12
nb données manquantes	1	1	5	1

	<i>VT groupe 1</i>	<i>VT groupe 2</i>	<i>SF groupe 1</i>	<i>SF groupe 2</i>
min	-31,25	-6,25	-37,50	-37,50
max	56,25	43,75	62,50	25,00
moyenne ± écart type	13,51 ± 23,6	10,81 ± 15,3	8,45 ± 25,9	5,88 ± 18,3
	<i>Diff. = 2,7 NS</i>		<i>Diff. = 2,57 NS</i>	
médiane	12,5	9,37	12,50	12,50
nb données manquantes	3	2	1	1
	<i>RE</i>	<i>RE</i>	<i>MH</i>	<i>MH</i>
	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>
min	-8,34	-16,67	-25	-25
max	25	25	50	35
moyenne ± écart type	5,18 ± 10,4	6,86 ± 12,2	9,45 ± 20,6	8,75 ± 15,0
	<i>Diff. = 1,68 NS</i>		<i>Diff. = 0,70 NS</i>	
médiane	0	0	5	10
nb données manquantes	5	1	4	3

Scores normalisés

	<i>PF_NBS</i>	<i>PF_NBS</i>	<i>RP_NBS</i>	<i>RP_NBS</i>
	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>	<i>groupe 1</i>	<i>groupe 2</i>
min	-21,05	-23,85	-4,09	-9,80
max	17,30	18,94	9,80	7,35
moyenne ± écart type	2,24 ± 9,0	4,41 ± 10,3	1,83 ± 4,0	1,44 ± 3,7
	<i>Diff. = 2,17 NS</i>		<i>Diff. = 0,39 NS</i>	
médiane	2,11	3,62	0	2,45
nb données manquantes	1	0	1	1

	<i>BP_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>BP_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>GH_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>GH_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	-20,71	-24,94	-20,02	-9,54
max	22,40	21,97	22,41	15,26
moyenne ± écart type	2,97 ± 9,7	0,99 ± 10,8	2,54 ± 8,4	4,95 ± 7,0
	<i>Diff. = 1,98 NS</i>		<i>Diff. = 2,41 NS</i>	
médiane	3,81	0	2,62	5,72
nb données manquantes	1	1	5	1

	<i>VT_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>VT_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>SF_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>SF_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	-15,61	-3,12	-16,36	-16,36
max	28,10	21,85	27,27	10,91
moyenne ± écart type	6,75 ± 11,8	5,40 ± 7,7	3,68 ± 11,3	2,57 ± 8,0
	<i>Diff. = 1,35 NS</i>		<i>Diff. = 1,11 NS</i>	
médiane	6,24	4,68	5,45	5,45
nb données manquantes	3	2	1	1

	<i>RE_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>RE_NBS</i> <i>groupe 2</i>	<i>MH_NBS</i> <i>groupe 1</i>	<i>MH_NBS</i> <i>groupe 2</i>
min	-3,89	-7,77	-14,08	-14,08
max	11,66	11,66	28,16	19,71
moyenne ± écart type	2,41 ± 4,8	3,20 ± 5,7	5,32 ± 11,6	4,93 ± 8,5
	<i>Diff. = 0,79 NS</i>		<i>Diff. = 0,39 NS</i>	
médiane	0	0	2,82	5,63
nb données manquantes	5	1	4	3

Scores globaux

	PCS <i>groupe 1</i>	PCS <i>groupe 2</i>	MCS <i>groupe 1</i>	MCS <i>groupe 2</i>
min	-11,73	-16,83	-11,98	-9,18
max	10,71	16,16	27,20	13,53
moyenne ± écart type	1,21 ± 5,7	2,17 ± 8,0	6,02 ± 9,4	4,38 ± 6,4
	Diff. =0,96 NS		Diff. =1,64 NS	
médiane	2,26	1,85	4,87	5,11
nb données manquantes	8	3	8	3

11. Symptômes non spécifiques :

En préopératoire les symptômes apparaissant le plus fréquemment dans le questionnaire sont l'anxiété (92 %), le météorisme abdominal (91 %), les douleurs musculaires (86 %), les troubles de mémoire (85 %), l'humeur labile (83 %), la constipation (77 %), les douleurs abdominales (64 %), la fonte musculaire (64 %) et le prurit (52 %).

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

L'analyse du questionnaire des symptômes non spécifiques retrouve une différence significative entre les symptômes préopératoires et à 3 mois pour 3 questions sur 21.

Il existe en postopératoire une amélioration de la polydipsie (question 3), du ballonnement abdominal (question 12) et de la constipation (question 13) (Tableau 15).

b) Comparaison des groupes PTH normale à 3 mois et PTH non normalisée à 3 mois :

En préopératoire, 2 des 21 questions (question 2 et 12) ont des réponses significativement différentes selon le groupe : dans le groupe PTH non normalisé à 3 mois, la perte de poids semble plus importante que dans l'autre groupe (67 % vs 32 %) ; le ballonnement abdominal semble plus fréquent dans le groupe PTH normal à 3 mois.

A 3 mois, une seule question (question 20) obtient des réponses qui diffèrent selon les groupes : la tachycardie est plus fréquente dans le groupe PTH normale que dans le groupe PTH non normalisée (78 % vs 34 %) (Tableau 16).

Tableau 15 : effectifs, pourcentage pour chaque modalité et tests de comparaison des résultats préopératoire et à 3 mois (score des symptômes non spécifiques)

	PRE-OP			3 MOIS			Comparaison pré-op / 3 mois
	Effectifs	%	Dm	Effectifs	%	Dm	p-value
Question 1 : Appétit							
A Meilleur	3	4,5	/	8	14	7	<i>P=0,20</i>
B A peu près pareil	50	77		40	69		
C Plutôt moins bon	9	14		9	16		
D Beaucoup moins bon	3	4,5		1	2		
Question 2 : Perte de poids							
A Oui	29	45	1	16	27	7	<i>P=0,17</i>
B Non	35	55		42	72		
Question 3 : Soif							
A Moins	6	9	1	9	15	6	<i>P=0,0377</i>
B Autant	40	62		43	73		
C Davantage	18	28		7	12		
Question 4 : Polyurie							
A Moins	2	3	/	5	9	7	<i>P=0,35</i>
B Autant	47	72		42	72		
C Davantage	16	25		11	19		
Question 5 : Céphalées							
A Jamais	11	17	/	11	19	6	<i>P=0,59</i>
B Parfois	43	66		38	64		
C Souvent	9	14		8	14		
D Toujours	2	3		2	3		
Question 6 : Prurit							
A Jamais	31	48	/	21	38	9	<i>P=0,33</i>
B Parfois	21	32		27	48		
C Souvent	12	18		3	5		
D Toujours	1	2		5	9		
Question 7 : Douleurs musculaires							
A Jamais	9	14	1	5	9	6	<i>P=0,43</i>
B Parfois	21	33		24	41		
C Souvent	20	31		17	29		
D Toujours	14	22		13	22		

Question 8 : Amyotrophie							
A Pas du tout	22	37	5	24	44	10	<i>P=0,09</i>
B Un petit peu	22	37		22	40		
C Beaucoup	12	20		8	15		
D Enormément	4	7		1	2		
Question 9 : Goutte							
A Oui	4	7	4	5	9	8	<i>P=1</i>
B Non	57	93		52	91		
Question 10 : Nausées							
A Jamais	32	50	1	34	60	8	<i>P=0,11</i>
B Parfois	27	42		22	39		
C Souvent	4	6		0	0		
D Toujours	1	2		1	2		
Question 11 : Douleurs abdominales							
A Jamais	23	35	/	26	45	7	<i>P=0,47</i>
B Parfois	30	46		24	41		
C Souvent	12	18		8	14		
D Toujours	0	0		0	0		
Question 12 : Météorisme abdominal							
A : Jamais	6	10	2	13	23	8	<i>P=0,0062</i>
B Parfois	27	43		27	47		
C Souvent	23	37		13	23		
D Toujours	7	11		4	7		
Question 13 : Constipation							
A Jamais	15	23	/	21	37	8	<i>P=0,014</i>
B Parfois	27	42		21	37		
C Souvent	15	23		9	16		
D Toujours	8	12		6	11		
Question 14 : Ulcères							
A Oui	6	9	1	6	11	8	<i>P=1</i>
B Non	58	91		51	89		
Question 15 : Pancréatite							
A Oui	2	3	3	3	5	7	<i>P=1</i>
B Non	60	97		55	95		

Question 16 : Humeur labile							
A Jamais	11	17	1	14	25	8	<i>P=0,21</i>
B Parfois	33	52		30	53		
C Souvent	18	28		13	23		
D Toujours	2	3		0	0		
Question 17 : Anxiété							
A Jamais	5	8	/	4	7	9	<i>P=0,14</i>
B Parfois	25	38		30	54		
C Souvent	26	40		17	30		
D Toujours	9	14		5	9		
Question 18 : Troubles de mémoire							
A Jamais	10	15	/	14	25	8	<i>P=0,23</i>
B Parfois	36	55		28	49		
C Souvent	16	25		12	21)		
D Toujours	3	5		3	5		
Question 19 : Angor							
A Oui	6	9	1	9	16	8	<i>P=0,68</i>
B Non	58	91		48	84		
Question 20 : Troubles du rythme							
A Jamais	37	59	2	30	53	8	<i>P=0,35</i>
B Parfois	21	33		22	39		
C Souvent	5	8		5	9		
D Toujours	0	0		0	0		
Question 21 : Hypertension							
A Oui	32	49	2	27	49	10	<i>P=1</i>
B Non	32	52		28	51		

Tableau 16 : comparaison des symptômes non spécifiques préopératoire et à 3 mois entre les patients avec PTH normale à 3 mois et les patients avec PTH élevée à 3 mois

	PRE-OP				3 MOIS		
	PTH normale	PTH élevée			PTH normale	PTH élevée	
Question 1				Question 1			
A	2	0	$P=0,32$	A	4	4	$P=0,17$
B	31	12		B	27	9	
C	5	4		C	4	5	
D	1	2		D	1	0	
Question 2				Question 2			
A	12	12	$P=0,0286$	A	9	5	$P=0,74$
B	26	6		B	28	12	
Question 3				Question 3			
A	3	2	$P=0,19$	A	5	4	$P=0,54$
B	28	9		B	28	11	
C	7	7		C	4	3	
Question 4				Question 4			
A	2	0	$P=0,54$	A	2	3	$P=0,29$
B	30	13		B	28	10	
C	7	5		C	7	4	
Question 5				Question 5			
A	5	3	$P=0,72$	A	6	4	$P=0,75$
B	28	11		B	25	10	
C	5	3		C	5	3	
D	1	1		D	1	1	
Question 6				Question 6			
A	17	9	$P=0,63$	A	13	5	$P=0,59$
B	11	7		B	18	8	
C	10	2		C	1	2	
D	1	0		D	4	1	
Question 7				Question 7			
A	7	1	$P=0,27$	A	4	1	$P=0,83$
B	9	9		B	15	6	
C	13	5		C	11	6	
D	9	3		D	7	5	

Question 8				Question 8			
A	15	3	$P=0,22$	A	15	6	$P=0,62$
B	11	9		B	14	7	
C	6	4		C	6	2	
D	2	2		D	0	1	
Question 9				Question 9			
A	1	3	$P=0,09$	A	2	3	$P=0,31$
B	35	14		B	34	14	
Question 10				Question 10			
A	19	7	$P=0,52$	A	21	10	$P=0,85$
B	17	8		B	13	8	
C	3	1		C	1	0	
D	0	1		D			
Question 11				Question 11			
A	12	7	$P=0,64$	A	14	9	$P=0,68$
B	19	9		B	17	6	
C	8	2		C	5	3	
D	0	0		D	0	0	
Question 12				Question 12			
A	1	4	$P=0,0434$	A	6	6	$P=0,08$
B	19	4		B	14	10	
C	14	8		C	12	1	
D	3	2		D	3	1	
Question 13				Question 13			
A	10	3	$P=0,69$	A	15	4	$P=0,11$
B	18	7		B	9	11	
C	7	5		C	7	2	
D	4	3		D	4	1	
Question 14				Question 14			
A	4	1	$P=1$	A	5	1	$P=0,65$
B	35	16		B	31	16	
						1	
Question 15				Question 15			
A	2	0	$P=1$	A	2	1	$P=1$
B	35	17		B	34	17	
Question 16				Question 16			
A	7	4	$P=0,87$	A	9	5	$P=0,86$
B	19	7		B	17	10	
C	12	5		C	9	3	
D	1	1		D	0	0	

Question 17				Question 17			
A	3	2	$P=0,78$	A	3	1	$P=0,72$
B	16	5		B	16	11	
C	14	8		C	12	4	
D	6	3		D	3	2	
Question 18				Question 18			
A	4	4	$P=0,60$	A	7	10	$P=0,72$
B	22	10		B	17	2	
C	11	3		C	9	1	
D	2	1		D	2	0	
Question 19				Question 19			
A	3	3	$P=0,37$	A	6	3	$P=1$
B	35	15		B	29	15	
Question 20				Question 20			
A	20	12	$P=0,44$	A	13	14	$P=0,0025$
B	13	6		B	20	2	
C	4	0		C	2	2	
D	0	0		D	0	0	
Question 21				Question 21			
A	19	9	$P=0,93$	A	16	9	$P=0,85$
B	19	8		B	17	9	

IV. DISCUSSION

Ce travail prospectif montre que les patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire présentent donc, en plus des symptômes classiques (lithiases rénales, atteinte osseuse, troubles neuromusculaires), des symptômes non spécifiques, que sont notamment l'asthénie, la fatigabilité musculaire, l'irritabilité, l'anxiété, les troubles de mémoire, la dépression, la labilité de l'humeur, la polyurie et la polydipsie, la constipation et le météorisme abdominal. Certains de ces symptômes sont améliorés à 3 mois après guérison par la parathyroïdectomie : l'asthénie, l'irritabilité, la polydipsie, la constipation et le météorisme abdominal. Il existe par ailleurs une amélioration de la qualité de vie, étudiée par le score SF- 36 après guérison chirurgicale. Seuls les patients considérés comme guéris ont été inclus dans cette étude, la guérison étant évaluée par la normalisation de la calcémie au troisième mois postopératoire. L'amélioration des symptômes et de la qualité de vie est indépendante du taux de PTH en postopératoire, qui dans certains cas reste supérieur à la normale (avec une calcémie normale).

Les lithiases rénales, qui étaient la cause la plus fréquente de découverte de l'HPT dans les années cinquante, ne sont présentes maintenant que dans 7 à 40 % des cas (57,64-66). Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité biologique de l'HPT et le risque de lithiases rénales (57). Même si le mécanisme de formation des lithiases n'est pas entièrement connu, il est attribué, entre autres à l'hypercalciurie. La résorption osseuse contribue également à aggraver l'hypercalciurie. Une étude de 1980 retrouvait une fréquence de lithiase dans l'HPT primaire identique à la population générale, c'est-à-dire de 2 à 7 %, depuis l'analyse en routine de la calcémie (67). Pour Mollerup, dans une étude portant sur 674 patients ayant une HPT primaire opérée entre 1979 et 1997, la fréquence des lithiases rénales était de 25 %. Le risque de lithiase semblait plus important chez les patients jeunes et chez les hommes (65). Par ailleurs, l'hyperplasie était plus fréquente chez les patients ayant des lithiases (64). Frokjaer en 2002 retrouve 27 % de lithiases rénales sur 101 patients opérés : les facteurs âge et sexe semble aussi ressortir mais il n'existe pas de différence dans l'excrétion urinaire de calcium dans le groupe avec des antécédents de lithiases et dans le groupe sans antécédents de lithiases. Il semble donc exister d'autres facteurs que l'HPT primaire perturbant l'excrétion calcique et donc la formation des calculs (66). L'HPT primaire est la deuxième cause de formation de lithiases après les lithiases idiopathiques (68). Dans notre série la fréquence des lithiases rénales était de 24 % : elle était uniquement recherchée par l'interrogatoire et les patients

n'avaient pas systématiquement une radiographie d'abdomen sans préparation ou une échographie.

L'autre atteinte rénale, beaucoup moins fréquente, est la néphrocalcinose : elle est définie par des calcifications diffuses du parenchyme rénal sur les radiographies. Dans la série de Peacock, 13 patients sur 348 avaient une néphrocalcinose (3,7 %), contre 1,6 % dans notre série (68). La néphrocalcinose peut être associée ou non à des lithiases rénales.

L'atteinte osseuse classique de l'HPT primaire est l'ostéite fibrosa cystica 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 %). 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 les sites d'os cortical. Il est par ailleurs difficile de faire la part de l'atteinte osseuse liée à l'HPT primaire et de la part de l'ostéoporose car l'HPT touche préférentiellement les femmes ménopausées (17). Notre étude n'a pas analysé systématiquement l'ostéodensitométrie mais 21 % des patients présentaient une ostéoporose d'après l'interrogatoire, 50 % des douleurs osseuses et 56 % des douleurs articulaires.

L'incidence du risque fracturaire dans l'HPT primaire n'est pas claire (69,70-72).

Vestergaard en comparant 1201 patients avec une HPT primaire avec 3601 contrôles dans la population danoise retrouve une augmentation du risque fracturaire avant le diagnostic d'HPT (71). L'augmentation de ce risque se retrouve notamment pour l'avant-bras, les membres inférieurs et le rachis. Le seul facteur de risque retrouvé est l'âge ; la concentration de calcium n'influence pas le risque fracturaire (70). Pour Nordenström, 30 % des patients avaient des antécédents de fracture. Le taux de PTH est associé de façon indépendante avec le risque fracturaire dans les 5 ans avant la chirurgie, et le taux de 25 hydroxyvitamine D dans les 10 ans avant la chirurgie (72). L'augmentation du risque fracturaire au niveau des avant-bras est bien expliquée par l'atteinte de l'os cortical. Par contre au niveau vertébral, ce risque est moins bien compris car classiquement l'os spongieux est préservé dans l'HPT primaire. Dans notre série, seuls 6,5 % des patients avaient des antécédents de fracture d'après l'interrogatoire.

L'atteinte neuromusculaire est classiquement représentée par une fatigabilité musculaire notamment des muscles proximaux, avec une atrophie des fibres musculaires.

La fréquence de cette atteinte est difficile à évaluer dans la littérature. La force musculaire et l'endurance ne semblent pas être diminuée de façon objective chez les patients avec une HPT primaire (73). Dans notre série, la notion de fatigabilité musculaire était retrouvée chez 42 % des patients à l'interrogatoire et plus de 35 % des patients présentaient des douleurs musculaires. La fréquence des douleurs musculaires était même de 86 % dans le questionnaire préopératoire avec pour la moitié des patients des douleurs fréquentes ou permanentes. Près de 65 % des patients estimaient avoir une amyotrophie, avec une fonte musculaire estimée importante chez 27 % des patients.

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 (74). 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 (75). 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. Le risque d'angor et d'insuffisance cardiaque est lui aussi augmenté (71). Une relation a longtemps été suspectée entre hypertension artérielle et HPT primaire (20). L'hypertension artérielle est présente chez 10 à 40 % des patients (12,19,76). 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 à l'index de masse corporelle (77). D'après notre questionnaire préopératoire, 9 % des patients de notre série avaient déjà eu des symptômes d'angor ou un infarctus du myocarde, 41 % des troubles du rythme et 50 % une hypertension, ce qui semble être comparable à la littérature.

Ces atteintes cardiovasculaires sont associées à une augmentation du risque de décès chez les patients avec une HPT primaire (78,79). 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. L'augmentation de ce risque existait même si l'HPT est modérée ou asymptomatique (11). Les facteurs de risque seraient le poids de l'adénome, la calcémie et la PTH préopératoire (10,11). L'évaluation de cette surmortalité n'a bien sûr pas été réalisée dans notre étude, car elle nécessiterait un suivi d'au moins 10 ans chez des patients non opérés.

Tous les symptômes considérés comme spécifiques sont améliorés par la chirurgie (64,65,71,74,80-85).

Le risque de récurrence des lithiases rénales est diminué après parathyroïdectomie. Dans notre série un seul patient a récidivé un calcul rénal en postopératoire, avec une calciurie normale, mais le suivi était court. Certains patients continuent à faire des calculs malgré une calcémie normale, mais ils entrent dans le cadre des lithiases idiopathiques. Le taux de récurrence dans les 5 ans après chirurgie est de 30 %, ce qui est comparable au taux attendu chez les patients ayant des lithiases idiopathiques (64). A 10 ans de la parathyroïdectomie, le taux de récurrence lithiasique revient à la normale, mais l'existence d'antécédents lithiasique en préopératoire augmente le risque d'avoir des lithiases en postopératoire (65).

La guérison chirurgicale entraîne une diminution du turn over osseux et une augmentation de la densité osseuse chez environ 50 % des patients (86). Cette augmentation permettrait de retrouver une masse osseuse normale en 20 ans (81) et elle existerait même chez les patients qui n'avaient aucun critère du NIH pour la chirurgie (87). La diminution du risque fracturaire n'est pas forcément proportionnelle à cette augmentation. Dans une étude portant sur 674 patients, Mollerup ne retrouve pas d'augmentation du risque de fracture après parathyroïdectomie par rapport au groupe contrôle. Les seuls facteurs de risque de fracture en postopératoire sont l'âge, le sexe féminin et au moins un antécédent de fracture avant la chirurgie (70). La même équipe retrouve une diminution du risque de fracture de hanche et du bras de 50 % après chirurgie (82). Cependant dans une étude précédente, les mêmes auteurs concluaient qu'il n'existait pas de différence de risque fracturaire entre les patients opérés et les patients non opérés (71).

Les signes neuromusculaires sont aussi améliorés en postopératoire, notamment la force musculaire et la fatigabilité (83).

L'atteinte cardiovasculaire est améliorée aussi : il existe une régression de l'hypertrophie myocardique (74,84), du risque d'ischémie myocardique (85). Le risque d'infarctus du myocarde revient à la normale après chirurgie (71). L'espérance de vie est aussi améliorée notamment si la chirurgie est précoce (11,71,79).

Dans notre série, le délai de suivi est trop court pour évaluer le risque de récurrence des lithiases rénale ou des fractures. Cependant tous les signes classiques (douleurs osseuses, douleurs articulaires, fatigabilité musculaire) semblent améliorés par la chirurgie au vu de l'interrogatoire, même si l'évaluation du questionnaire des symptômes ne montre pas d'amélioration significative pour les douleurs musculaires ou l'amyotrophie. Nous n'avons pas inclus volontairement les signes classiques dans le questionnaire des

symptômes car la preuve de leur amélioration par la parathyroïdectomie est bien prouvée dans la littérature.

Les critères du NIH de 1991, revus en 2002, se basent sur cette amélioration par la chirurgie des symptômes spécifiques et de la biologie pour préciser les indications chirurgicales dans l'HPT primaire. Dans notre série, seuls quatre patients n'avaient aucun critère du NIH et ont été opérés tout de même. Pour Quiros, les critères les plus fréquents sont les antécédents de lithiases rénales (11 %), l'âge inférieure à 50 ans (16 %) et une calcémie supérieure à 2,85 mmol/L (61 %) (76) : dans notre série, ces critères sont retrouvés respectivement chez 24 %, 15 % et 34 % des patients.

L'augmentation des diagnostics d'hyperparathyroïdie primaire dans les trente dernières années, grâce aux calcémies réalisées en routine, a fait apparaître un nouveau profil clinique de l'HPT. Actuellement, les patients avec une HPT primaire biologique ont rarement les signes classiques que sont les atteintes osseuses, rénales, neuromusculaires et les crises aiguës d'HPT. Pour Bilezikian, seul 20 % des patients sont symptomatiques avec ces signes classiques (24).

En ne prenant en compte que les critères du NIH et les symptômes dits classiques, plus de 80 % des patients sont donc considérés comme asymptomatiques et ne présentent pas d'indication chirurgicale. 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'HPT primaire et à évaluer (59,62,87). Joborn en 1989 avait utilisé un score psychiatrique, le Hopkins Symptom Checklist, pour comparer une groupe contrôle avec des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire : certains symptômes psychiatriques étaient présents plus souvent dans le groupe HPT que dans le groupe contrôle. Les symptômes les plus souvent retrouvés étaient l'anxiété, la dépression et les troubles cognitifs (88). Une autre étude utilisant un test psychiatrique (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV – Text Revision) montrait que 10 % des patients présentaient des critères pour une dépression majeure (89). L'équipe de Clark publiait en 1992 une étude sur 42 patients avec une HPT : 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) (21). Pour Lundgren, les patients avec

une HPT primaire avaient plus de sensation de lassitude, une perte d'initiative, une fatigabilité, une irritabilité et une diminution de la libido (19). Dans une étude comparant 152 patients avec une HPT et 132 patients avec une pathologie thyroïdienne non toxique, il apparaissait que seulement 4,6 % des patients avec une HPT étaient vraiment asymptomatiques, même si plus de 74 % avaient une hypercalcémie modérée (inférieure à 2,85 mmol/L) : les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient l'asthénie, la polydipsie, la polyurie, la nycturie, les douleurs osseuses, les douleurs articulaires, la constipation, la dépression, l'anorexie, les nausées, les céphalées et la fatigabilité (57). Dans notre série, la plupart de ces signes étaient aussi fréquemment retrouvés par l'interrogatoire en préopératoire. Le questionnaire des symptômes faisait aussi ressortir la fréquence de l'anxiété, des troubles de mémoire et de la labilité de l'humeur. Plus récemment, une étude comparant les symptômes avant et après chirurgie, montrait que seulement 9 % des patients étaient vraiment asymptomatiques en préopératoire, car 81 % des patients considérés comme asymptomatiques en préopératoire étaient finalement améliorés en postopératoire après guérison chirurgicale (60).

Plusieurs études retrouvent une amélioration de ces symptômes non spécifiques après guérison chirurgicale par parathyroïdectomie. Joborn montrait une amélioration d'un score psychiatrique à un an de la chirurgie : le score passait de 89 à 75 ($p < 0,001$) : l'amélioration la plus marquée se retrouvait pour l'anxiété, les troubles cognitifs, la dépression, le sentiment d'infériorité et le sentiment de mal être (88). Pour Chan, 58 % des patients avaient une amélioration des symptômes non spécifiques après chirurgie, contre 30 % dans le groupe témoin des patients thyroïdectomisés. Trente sept pour cent des patients du groupe HPT se sentaient moins déprimés après chirurgie contre 13 % dans le groupe thyroïde (57). Sur 140 patients opérés pour HPT primaire, Burney retrouvait une amélioration après chirurgie : 87 % des patients avaient le sentiment d'être en meilleure santé six mois après l'intervention et l'intensité des symptômes dépressifs avait diminué de 50 % (19). Cette amélioration ne dépendrait pas de l'âge : une étude portant sur 54 patients de plus de 80 ans rapporte une amélioration significative après parathyroïdectomie de l'asthénie, la perte de poids, la dépression, la nycturie, les douleurs osseuses et la constipation (52). Dans notre série, sur les données de l'interrogatoire, deux symptômes non spécifiques sont améliorés de façon significative après chirurgie : l'asthénie et l'irritabilité. D'autres symptômes sont améliorés sans que cela apparaisse comme significatif : la fatigabilité et les douleurs musculaires, la dépression, la polyurie,

les douleurs abdominales et les nausées. L'analyse du questionnaire des symptômes n'a montré une amélioration à 3 mois après parathyroïdectomie que pour 3 critères sur 21 (polydipsie, ballonnement abdominal et constipation). Il faudra attendre d'inclure un plus grand nombre de patients pour savoir si nos résultats se rapprochent de la littérature.

Pour confirmer l'amélioration de ces symptômes, certains ont tenté d'expliquer par des mécanismes biologiques les symptômes neuropsychiatriques. Mjaland retrouvait une diminution du flux sanguin cérébral chez les patients avec une HPT primaire, et une amélioration significative après chirurgie curative (90). Le taux de calcium dans le liquide céphalo-rachidien serait par ailleurs élevé chez les patients avec une HPT comme chez les patients dépressifs ou ayant des troubles mentaux. Cette augmentation se normaliserait après chirurgie (51).

Nous avons voulu connaître l'impact de l'hyperparathyroïdie primaire 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 Survey (SF-36). Appliqués en préopératoire aux patients hyperparathyroïdiens primaires, ils retrouvent une altération de la qualité de vie par rapport à la population générale ou par rapport à des groupes témoins (23,62). Dans une étude de cohorte sur 155 patients, Burney retrouvait une altération du score SF-36 par rapport à la population générale, dans les 8 domaines explorés par le score, et cela quelle que soit l'importance de l'hypercalcémie : il n'existe pas de corrélation entre le degré d'hypercalcémie et l'altération de la qualité de vie (62). L'étude de Sheldon en 2002 montrait elle aussi une altération du score SF-36 par rapport à la population générale, après appariement par âge : cette différence était significative dans 5 domaines sur 8 du SF 36 (Physical Functioning = Fonctionnement Physique, Role Physical = Activité Physique, Social Functioning = Relations Sociales, Bodily Pain = Douleur Physique, Vitality = Vitalité) (23).

Dans notre série nous n'avons pas comparés nos patients à la population générale car il n'existe actuellement pas de score SF-36 normalisé pour la population française.

Les scores de qualité de vie sont dans plusieurs études améliorés par la guérison chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire. Une première étude prospective sur 155 patients montraient une amélioration du score SF-36 dans 7 domaines sur 8, deux mois après la chirurgie (seule l'état général physique ou GH n'était pas amélioré). Il existait une

normalisation du score dans 6 domaines sur 8 dans les 6 mois suivant la chirurgie, et cela quel que soit le taux de calcémie préopératoire (62). Sheldon retrouvait les mêmes résultats en 2002 sur une cohorte de 74 patients. En séparant les patients asymptomatiques et les patients symptomatiques, il retrouvait dans le groupe asymptomatique une amélioration significative dans 2 domaines sur 8 à 12 mois (santé mentale ou MH et vitalité ou VT), et dans le groupe symptomatique une amélioration dans 7 domaines sur 8 (23). Une seule étude randomisée portant sur 53 patients asymptomatiques évaluait la différence entre les patients opérés et les patients non opérés : il existait une différence significative entre les 2 groupes dans 2 domaines sur 8, les relations sociales (SF) et l'émotivité (RE), en faveur du groupe chirurgie, alors que ce groupe était pourtant plus âgé (53). Un autre questionnaire a été utilisé, le Health Outcomes Institute Health Status Questionnaire, qui est en fait un questionnaire SF-36 modifié : sur 61 patients, il existait une amélioration du score en postopératoire dès le premier mois et une persistance de l'amélioration au moins sur 2 ans (76). Notre série est comparable à celles de la littérature en ce qui concerne l'amélioration du score SF-36 après chirurgie : 6 paramètres sur 8 sont améliorés de façon significative (PF, RP, GH, VT, RE, MH), ce qui entraîne une amélioration du score mental global. Les 2 paramètres non améliorés de façon significative sont la douleur physique (BP) et les relations sociales (SF), alors que dans la littérature c'est l'état général physique qui n'est pas amélioré.

Les études de qualité de vie sur le SF-36 contribuent à prouver que la majorité des patients avec une HPT primaire ne sont pas vraiment asymptomatiques, puisqu'ils ressentent une amélioration significative de leur qualité de vie après une chirurgie curatrice. Ces patients ont en fait des symptômes non spécifiques qui affectent leur qualité de vie. 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'hyperparathyroïdie primaire. Plusieurs études ont tenté de développer des scores plus spécifiques de l'HPT. Pasiaka dès 1998, dans une étude prospective comparant des HPT 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 HPT que dans le groupe thyroïde en préopératoire ($p < 0,01$). Les symptômes les plus souvent rapportés dans le groupe HPT étaient la sensation de fatigue et de faiblesse, 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 (7 / 10 jours postopératoires). Seuls 2 symptômes n'étaient pas améliorés : la sécheresse cutanée et la dépression. Ensuite l'amélioration au troisième et douzième mois n'était plus significative mais tendait vers la signification. Après chirurgie, il n'existait plus de différence entre le groupe HPT et le groupe thyroïde. Cette étude, portant sur 63 patients ayant une HPT primaire, avait permis de valider de façon prospective un score appelé PAS score, spécifique de l'HPT (91). 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 les troubles de mémoire (50). Une étude prospective comparant un groupe ayant les critères du NIH et un groupe sans ces critères avec un groupe témoin montrait que même les patients sans les critères du NIH étaient plus symptomatiques que ceux du groupe témoin et avaient un score PAS similaire à ceux qui avaient au moins un critère du NIH. L'amélioration du score PAS en postopératoire était indépendante de l'existence ou non d'un critère du NIH (87). Une étude australienne utilisant le PAS score et portant sur 60 patients retrouvait en préopératoires 3 symptômes prédominants, l'asthénie (55 %), la soif (37 %) et les troubles de mémoire (37 %). Les 13 symptômes du score étaient améliorés à 3 mois, mais cette étude ne comportait pas de groupe contrôle et l'évaluation des symptômes n'étaient pas réalisés après le 3^{ème} mois (92). 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. La faible amélioration de notre score par la chirurgie pose plusieurs questions : fallait-il le valider par une étude rétrospective ? Faut-il attendre l'inclusion d'un plus grand nombre de patients pour obtenir une amélioration plus significative ? Notre protocole permettra par ailleurs de vérifier ou non si l'amélioration des symptômes et du score SF-36 persiste au 6^{ème} mois postopératoire et à un an.

Plusieurs études rapportent la persistance d'une PTH élevée après parathyroïdectomie malgré une normalisation de la calcémie (80,93,94). 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 créatininémie plus élevés, un taux de vitamine D plus bas que les patients avec un taux de PTH normal en postopératoire. Il s'agirait d'une adaptation postopératoire à une dysfonction rénale ou à un déficit en vitamine D (80,93,94). Ce déficit en vitamine D peut entraîner une sous estimation de la prévalence de l'HPT car la calcémie peut être normale s'il existe un déficit en vitamine D (3,29). Par contre le déficit en vitamine D peut être associé à des cas sévères d' HPT primaire (95). Dans notre série un déficit en vitamine D était présent chez 46 % des patients : 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 (80,95). Dans notre série 30 % des patients avaient une PTH élevée au 3^{ème} mois postopératoire. L'évolution du score SF-36 et des symptômes non spécifiques était identique dans les 2 groupes prouvant bien qu'il n'existe pas de relation entre la calcémie ou le taux de PTH et l'existence de symptômes dans l'HPT primaire.

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. En dehors de cela, certains sous groupes de patients pourraient bénéficier d'une surveillance. Déjà en 1981, Scholz dans une étude prospective sur 10 ans montrait que 17 % des patients surveillés avaient dû être opérés du fait d'une progression de leur maladie. Il n'existait pas de facteur prédictif pour savoir quels patients allaient nécessiter une intervention. Une surveillance stricte était proposée devant un refus de la chirurgie (96). 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'HPT 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 (38). Silverberg confirmait en 2002 la nécessité de la chirurgie chez les sujets de moins de 50 ans : en l'absence de chirurgie, plus de 60 % de ce groupe de patients devenaient symptomatiques en moins de 10 ans (97).

La commission d'expert réunie en 2002 pour réévaluer les critères du NIH préconise un suivi si l'HPT est asymptomatique et qu'il n'existe aucun critère chirurgical, ou devant un refus du patient ou une contre indication à la chirurgie (34). Le suivi doit se faire par 2 visites annuelles avec un dosage de la calcémie et de la créatininémie et une prise tensionnelle. Une ostéodensitométrie et une radiographie d'abdomen sans préparation doivent être réalisés tous les ans. Si le patient a une progression de sa maladie, le traitement de choix reste la chirurgie.

Notre protocole avait tenté d'inclure comme contrôle des patients opérés des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire mais non opérés. Cela n'a pas été possible probablement car l'étude était menée par des chirurgiens endocriniens qui ne sont en général amenés à voir que des patients devant ou souhaitant se faire opérer.

L'intérêt de la parathyroïdectomie dans l'hyperparathyroïdie primaire ne se discute pas chez les patients symptomatiques, qui présentent donc des signes classiques : il existe une amélioration de leur qualité de vie, dès le troisième mois postopératoire. Certains autres symptômes semblent être améliorés par la chirurgie, et pourraient devenir des indications chirurgicales. Ce travail pourrait nous permettre de mieux définir nos indications chirurgicales en recherchant systématiquement ces symptômes chez les patients. Les résultats à un an permettront peut-être de confirmer cette amélioration. Notre étude ne permet cependant pas de savoir si l'amélioration de la qualité de vie est due à l'amélioration des symptômes classiques ou s'il existe une part d'amélioration due à l'amélioration des symptômes non spécifiques. Il faudrait poursuivre cette étude en modifiant le questionnaire des symptômes non spécifiques pour n'utiliser que les items les plus pertinents à l'interrogatoire. Par ailleurs, il serait nécessaire d'évaluer l'intérêt de la chirurgie chez les patients asymptomatiques pour les critères classiques, par des études multicentriques et randomisées comparant le traitement chirurgical à un traitement conservateur. Tous les patients avec une HPT primaire devraient avoir un suivi par un endocrinologue ou par un chirurgien impliqué en endocrinologie.

V. ANNEXES

ANNEXE 1

Etude prospective, non randomisée, comparant la chirurgie versus l'abstention chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire : étude des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie.

ADRESSES UTILES

Centre de coordination : Nantes
Dr Eric Mirallié
Hôpital Hôtel-Dieu
Tél. : 0240083166
Fax : 0240084194

Investigateur principal : Dr E. Mirallié, Clinique Chirurgicale A, Hôtel-Dieu, CHU Nantes

ARC :

CALENDRIERS DES EVALUATIONS

visite	V1= visite de préinclusion	V2= visite d'inclusion 3 mois	V3= 6 mois	V5= visite finale 12 mois
Démographie	X			
Antécédents médicaux et chirurgicaux	X			
Critères d'inclusion et d'exclusion	X	X		
Evaluation de l'efficacité clinique et paraclinique	X	X	X	X
Traitements associés	X	X	X	X
Maladies associées	X	X	X	X
Fin d'étude				X

MODALITES DE REMPLISSAGE DES CAHIERS D'OBSERVATION

L'essai sera réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques.

Seuls sont notés sur le CRF le n° et le code d'identification du patient. Les CRFs sont conservés à l'écart du dossier patient dans un lieu sûr.

Les feuilles du CRF sont auto carbonées en tripliqué. Il faut donc séparer la feuille tripliquée utilisée des autres feuilles du CRF avec un rabat cartonné.

Chaque feuille du CRF doit être correctement remplie de manière indélébile, à l'aide d'un **stylo à bille noir**. En particulier chaque page doit comporter :

- l'identification du patient : 3 premières lettres du nom du patient
3 premières lettres du prénom du patient
son n° d'entrée dans l'étude
- l'identification du centre investigateur
- la signature de l'investigateur

Le remplissage doit se faire au fur et à mesure, chronologiquement, de façon lisible. La transcription des données doit être régulière pour éviter la perte de résultats d'examens entre le CRF et les données archivées dans le dossier patient.

La date de la consultation doit obligatoirement être reportée sur la première feuille de chaque consultation.

Aucune inscription figurant dans le cahier d'observation ne pourra être effacée ou masquée. Les corrections nécessaires doivent être motivées et authentifiées :

- rayez d'un trait l'information erronée de manière à ce que la première information reste lisible ;
- écrivez la nouvelle information à côté
- paraphes la correction de vos initiales

En fin d'essai, l'investigateur attestera la validité des données en signant la dernière page du cahier d'observation

Utilisation des abréviations dans le CRF :

Lorsque dans le Cahier d'observation (CRF), des données manquent et ne peuvent pas être récupérées par l'investigateur, il conviendra de ne pas laisser d'«espaces vides de toutes explications », ni de raturer l'item correspondant.

Il faudra donc appliquer des abréviations standardisées, à savoir :

- **NA** : not applicable ; pour une donnée qui ne correspond pas à un patient particulier (ex : femme enceinte pour un homme)
- **ND** : not done : pour des données qui n'ont pas pu être réalisées en temps voulu.
- **MD** : missing data : pour des données qui ne pourront pas être récupérées.

VISITE N°1 : VISITE DE PREINCLUSION

Date de la visite : /__/_/__/__/_/__/__/_/

A faire :

1. Explication de la recherche au patient
2. Recueillir le consentement écrit du Patient en double exemplaire, dont un sera remis au patient
3. Vérifier que le patient correspond bien aux critères de pré-inclusion et d'exclusion, et remplir les pages du CRF correspondantes
4. Compléter la fiche de pré-inclusion et la faxer à la cellule de promotion (0240087231)
5. Remplir les pages correspondant à la visite (N° 6 à 13)
6. Programmer la visite suivante

N° ou code patient : /__/_/___/
/__/_/___/

Identification patient : /__/_/___/

Centre : /__/_/___/___/___/___/___/___/___/

N° de la visite : /_/_/_/
/_/_/_/_/_/_/_/_

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Critères de préinclusion

1. Calcémie > 2.6 mmol/L et PTH ≥ 25 ng/L et créatininémie < 160 µmol/L
ou Calcémie entre 2.5 et 2.6 mmol/L et PTH ≥ 35 ng/L

Calcémie :mmol/L

PTH :ng/L

Oui Non

2. Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé.

Oui Non

Cocher une case « non »
signifie que le patient ne peut
pas être inclus

Critères de non-inclusion

1. Hypercalcémie familiale
2. Néoplasies endocriniennes multiples
3. Traitement par lithium ou thiazidiques
4. Refus ou impossibilité du patient de répondre aux questionnaires
5. Absence de suivi possible
6. Reprise chirurgicale
7. Pathologie grave associée

Oui Non

Cocher une case « oui » signifie
que le patient ne peut pas être
inclus

FICHE DE PREINCLUSION

A faxer à la Cellule de Promotion (fax : 02 40 08 72 31)

ou

**A envoyer à la Cellule de Promotion
Immeuble Deurbroucq
5, allée de l'île gloriète
44093 Nantes Cedex 1**

Réf. BRD :

Titre de l'étude

Etude prospective, non randomisée, comparant la chirurgie versus l'abstention chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire : étude des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie

3 premières lettres du nom

3 premières lettres du prénom

Identification du patient :

N° d'inclusion :

Date de signature du consentement :

Nom de l'investigateur :

Signature

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Démographie

Date de naissance : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Sexe : F M

Poids : Taille : BMI :

Ménopause : OUI NON

Traitement pris actuellement et dans le mois précédent

Nom	Dose	date de début	Date de fin	En cours
		/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	<input type="checkbox"/>
		/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	<input type="checkbox"/>
		/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	<input type="checkbox"/>
		/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/	<input type="checkbox"/>

Histoire de la maladie

Age de début : /_/_/_/_/_/ ans

Durée d'évolution :

Signes cliniques (entourer) :

Calculs rénaux

Néphrocalcinose

Ostéoporose

Douleurs osseuses

Fractures

Douleurs articulaires

Asthénie	Perte de poids	Douleurs musculaires
Fatigabilité musculaire	Nausées	Douleurs abdominales
Constipation	Ulcère gastrique ou duodéal	
Pancréatite	Polyurie	Polydipsie
Dépression	Irritabilité	Troubles de mémoire
Céphalées	Angor	Troubles du rythme

Commentaires :.....

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
 /_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

N° de la visite : /_/_/_/_/_/
 /_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Biologie

Calcémie : PTH :
 Calciurie des 24 heures : Phosphorémie :
 Créatininémie : TSH :
 Cholestérol total : HDL cholestérol : LDL cholestérol :
 Glycémie :
 Vitamine D(25-OH D3)

Localisation préopératoire

OUI NON
 Echographie : OUI NON
 Scintigraphie : OUI NON

Préciser :

Antécédents médicaux / chirurgicaux / Pathologies en cours

OUI NON

Si oui, spécifier par ordre chronologique :

Pathologies	Date de début <small>/__/__/__/__/ Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	Date de fin <small>/__/__/__/__/ Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	En cours
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>
	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	/__/__/__/__/ <small>Jour/Jour Mois/Mois Année</small>	<input type="checkbox"/>

N° ou code patient : /__/__/__/
/__/__/__/

Identification patient : /__/__/__/

Centre : /__/__/__/__/__/__/__/

N° de la visite : /__/__/__/
/__/__/__/__/__/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

A l'issue de la visite de pré-inclusion, le patient est-il pré-incluable dans cet essai ?

OUI NON

Si **non**, ne plus remplir les pages suivantes.

Si **oui**,

- dans quel groupe, le patient entre -t'il ?

Chirurgie

Témoin

- la prochaine visite V2 = M3 est programmée le /_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Chirurgie

Date : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Anesthésie :	Anesthésie générale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Anesthésie locale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Anesthésie locorégionale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Voie d'abord :	Unilatérale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Bilatérale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Unilatérale puis bilatérale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Vidéoscopie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

Anatomopathologie

Poids :

Type : Adénome	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Hyperplasie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Cancer	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

Morbidité

Morbidité chirurgicale :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Hématome	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Lésion récurrentielle	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
UL	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
BL	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Définitive	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Transitoire	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Hypoparathyroïdie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Durée		
Traitement		
Autres :		
Morbidité médicale :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Préciser :		

Mortalité

OUI

NON

DUREE D'HOSPITALISATION /__/_/ jours

**VISITE N°2 =
VISITE D'INCLUSION M3**

Date de la visite : /__/_/ __/__/ __/___/

Jour/Jour Mois/Mois Année

A faire :

1. Vérifier que le patient correspond bien aux critères d'inclusion, et remplir les pages du CRF correspondantes
2. Compléter la fiche d'inclusion et la faxer à la cellule de promotion (02400887231)
3. Remplir les pages correspondant à la visite (N° 16 à 19)
4. Programmer la visite n°3 (M6)

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

N° de la visite : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Critères d'inclusion

1. Guérison biologique avec
calcémie < 2.6 mmol/L

OUI NON

calcémie : mmol/L

Cocher une case « non »
signifie que le patient ne peut
pas être inclus

FICHE D'INCLUSION

A faxer à la Cellule de Promotion (fax : 02 40 08 72 31)

ou

**A envoyer à la Cellule de Promotion
Immeuble Deurbroucq
5, allée de l'île gloriette
44093 Nantes Cedex 1**

Réf. BRD :

Titre de l'étude
Etude prospective, non randomisée, comparant la chirurgie versus l'abstention chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire : étude des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie

Identification du patient : 3 premières lettres du nom 3 premières lettres du prénom

N° d'inclusion :

Date d'inclusion :

Date de signature du consentement :

Nom de l'investigateur :

Signature

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

N° de la visite : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Signes cliniques

Calculs rénaux	Néphrocalcinose	Ostéoporose
Douleurs osseuses	Fractures	Douleurs articulaires
Asthénie	Perte de poids	Douleurs musculaires
Fatigabilité musculaire	Nausées	Douleurs abdominales
Constipation	Ulcère gastrique ou duodéal	
Pancréatite	Polyurie	Polydipsie
Dépression	Irritabilité	Troubles de mémoire
Céphalées	Angor	Troubles du rythme

Commentaires :.....
.....
.....
.....
.....

Biologie

Calcémie :

PTH :

Calciurie des 24 heures :

Phosphorémie :

Créatininémie :

Glycémie :

Y a t il eu une modification du traitement concomitant depuis la dernière visite ?

OUI NON

Si oui remplir la page correspondante en annexe

La prochaine visite V3 = M6 est programmée le /_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

VISITE N°3 =M6

Date de la visite : /_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

A faire :

1. Compléter les pages correspondant à la visite (N° 21 et 22)
2. Demander au patient de rapporter les documents
3. Programmer la dernière visite (M12)

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

N° de la visite : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Signes cliniques

Calculs rénaux	Néphrocalcinose	Ostéoporose
Douleurs osseuses	Fractures	Douleurs articulaires
Asthénie	Perte de poids	Douleurs musculaires
Fatigabilité musculaire	Nausées	Douleurs abdominales
Constipation	Ulcère gastrique ou duodéal	
Pancréatite	Polyurie	Polydipsie
Dépression	Irritabilité	Troubles de mémoire
Céphalées	Angor	Troubles du rythme

Commentaires :.....
.....
.....
.....
.....

Biologie

Calcémie :

PTH :

Calciurie des 24 heures :

Phosphorémie :

Créatininémie :

Glycémie :

Y a t il eu une modification du traitement concomitant depuis la dernière visite ?

OUI NON

Si oui remplir la page correspondante en annexe

La prochaine visite V4 = M12 est programmée le /_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jou Mois/Moi: Année

VISITES DE CONSULTATION INTERMEDIAIRE

A faire :

1. Compléter la fiche
2. Rappeler la date de prochaine visite prévue

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de la visite : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Consultation intermédiaire*

*A ne remplir qu'en cas de consultation non prévue dans le protocole

1. Motif de la consultation : Complications : Oui Non
Si oui remplir la page ..

- Aggravation de l'état clinique : Oui Non

- Autre : Oui Non
Si oui préciser :

.....

2 Attitude adoptée : - Poursuite de l'étude : Oui Non

- Traitement concomitant: Oui Non
Si oui remplir la page correspondante en annexe

- Hospitalisation du patient : Oui Non
Si oui remplir la page d'EI et faxé au promoteur le formulaire d'EIG

- Sortie du patient de l'étude : Oui Non
Si oui remplir la page de sortie prématurée et de sortie de protocole

3. Commentaires :

.....
.....
.....
.....

**DERNIERE VISITE
= M12**

Date de la visite : /__/_/ __/_/ __/_/ __/_/
 Jour/Jour Mois/Mois Année

A faire :

1. Compléter la fiche de sortie de protocole
2. Faire le bilan de santé de sortie d'essai du patient

N° ou code patient : /_/_/_/_/
/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

N° de la visite : /_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/_/_/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Signes cliniques

Calculs rénaux	Néphrocalcinose	Ostéoporose
Douleurs osseuses	Fractures	Douleurs articulaires
Asthénie	Perte de poids	Douleurs musculaires
Fatigabilité musculaire	Nausées	Douleurs abdominales
Constipation	Ulcère gastrique ou duodéal	
Pancréatite	Polyurie	Polydipsie
Dépression	Irritabilité	Troubles de mémoire
Céphalées	Angor	Troubles du rythme

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

Biologie

Calcémie :
PTH :
Calciurie des 24 heures :
Phosphorémie :
Créatininémie :
Glycémie :

Y a t il eu une modification du traitement concomitant depuis la dernière visite ?

OUI NON

Si oui remplir la page correspondante en annexe

N° ou code patient : /_/_/_/_/_/
/_/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

N° de la visite : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Visite de fin d'essai

Au cours de l'essai, y a t il eu des événements indésirables ?

OUI NON
Si oui la page...doit être remplie

Au cours de l'essai, y a t il eu des événements indésirables graves ?

OUI NON
Si oui la page... doit être remplie et l'EIG déclaré dans les 24 h au promoteur ou coordonnateur de l'essai

Sortie d'essai : Normale Prématuration

Si prématurée : - Nature de l'événement à l'origine de la sortie prématurée de l'essai :

- Patient perdu de vue Oui Non
- Patient non compliant Oui Non
- Décès du patient Oui Non
- Événement indésirable grave obligeant à l'arrêt de sa participation Oui Non
- Obligation d'introduire un médicament interdit par le protocole : Oui Non
- Retrait du consentement : Oui Non
- Inefficacité du traitement : Oui Non
- Violation ou déviation au protocole : Oui Non
- Autres : Oui Non

- date de la sortie prématurée : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Date de sortie d'essai : /__/_/__/__/_/__/__/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Je soussigné, Dr
Certifie exactes les données recueillies dans ce cahier
d'observations et les corrections faites conformément aux
données du dossier médical.

Fait à
Le :

N° ou code patient : /__/_/__/__/_/

Identification patient : /__/_/__/__/_/

Centre : /__/_/__/__/_/__/__/_/

N° de la visite : /__/_/__/__/_/

Date de la visite :

Jour/Jour Mois/Mois Année

Visite de fin d'essai

Au cours de l'essai, y a t il eu des événements indésirables ?

OUI NON
Si oui la page...doit être remplie

Au cours de l'essai, y a t il eu des événements indésirables graves ?

OUI NON
Si oui la page... doit être remplie et l'EIG déclaré dans les 24 h au promoteur ou coordonnateur de l'essai

Sortie d'essai : normale prématurée
Si prématurée, remplir la page..

Date de sortie d'essai : /__/_/__/__/_/__/__/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

**Je confirme que j'ai examiné attentivement
toutes les entrées du CRF pour ce sujet.**

**Toute information entrée par moi même ou mes collègues
est, à ma connaissance correcte.**

Cachet du médecin

N° ou code patient : /_/_/_/_/
/_/_/_/_/

Identification patient : /_/_/_/_/

Centre : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Visite de sortie prématurée

**Le centre coordinateur doit être prévenu de toute sortie prématurée
de l'essai**

Date de la sortie de l'essai : /_/_/_/_/_/_/_/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Nature de l'événement à l'origine de la sortie de la sortie prématurée de l'essai :

- Patient perdu de vue Oui Non
- Patient non compliant Oui Non
- Décès du patient Oui Non
- Evénement indésirable grave obligeant à l'arrêt de sa participation Oui Non
- Obligation d'introduire un médicament interdit par le protocole : Oui Non
- Retrait du consentement : Oui Non

- Inefficacité du traitement :
- Violation ou déviation au protocole :
- Autres :

Oui Non

Oui Non

Oui Non

LES EVENEMENTS INDESIRABLES

Tous les événements indésirables (graves ou non graves), qui apparaissent pendant le déroulement de la recherche ou durant la période de suivi du patient, doivent être répertoriés dans le tableau qui suit, qu'ils aient un lien de causalité ou non avec le produit expérimenté ou l'essai en cours.

En cas de survenue d'événement indésirable grave, le formulaire cerfa de déclaration sera faxé (02 40 08 72 31) à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique dans les 24 heures. Le promoteur dispose de 15 jours pour informer l'AFSSAPS de la survenue de cet effet indésirable.

Un EIG est un événement médical important quelque soit le caractère attendu ou inattendu de l'événement constaté et la relation avec le produit à l'essai ou avec la recherche.

Doit être considéré comme grave tout événement qui :

- entraîne un décès
- menace le pronostic vital du patient
- entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- entraîne une incapacité physique ou psychique définitive, c'est à dire invalidant le patient ou gênant son aptitude à reprendre les habitudes de vie quotidiennes
- entraîne une anomalie congénitale ou néonatale.

Délais de notification aux autorités en France

Evénements dans les essais cliniques			
	Attendus	Inattendus	
<ul style="list-style-type: none"> • Décès ou mise en jeu du pronostic vital • Attribuable au produit 	15 jours calendaires	7 jours calendaires	GRAVES
<ul style="list-style-type: none"> • Autres événements graves • Attribuables au produit 	15 jours calendaires	15 jours calendaires	
<ul style="list-style-type: none"> • Tout événement grave • Non attribuable au produit 	Rapport	Rapport	
<ul style="list-style-type: none"> • Tous les événements 	Rapport	Rapport	NON GRAVES

déclaration de survenue d'un effet indésirable grave au cours d'une investigation clinique portant sur des dispositifs médicaux

Article L.1123.8 du livre Ier de la première partie du code de la santé publique (partie législative)

Article L.5212 du livre II de la cinquième partie du code de la santé publique (partie législative)

Annexe X du Livre V bis du code de la santé publique

Un formulaire par incident est à renvoyer à :

L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
DIRECTION DE L'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
DEPARTEMENT DES DISPOSITIFS MEDICAUX
143-147, boulevard Anatole France

93285 Saint Denis Cedex

Fax : 01.55.87.37.02

CADRE RESERVE A L'AFSSAPS

Date de réception de la déclaration complémentaire: -----

Numéro d'enregistrement : -----

Date d'enregistrement : -----

1. Investigation clinique

Titre :

Numéro d'enregistrement initial de la recherche : -----

Nom du promoteur :

Personne à contacter :

Adresse :

Téléphone :

Télécopie :

2. Effet ou événement indésirable

Date de survenue :

-- -- ----

Lieu :

Description :

Conséquences cliniques :

Mesures prises, le cas échéant :

--

Date et signature du promoteur (nom et qualité)

LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Tous les traitements prescrits pendant la durée de la recherche, doivent être listés qu'elle que soient leur interaction probable avec le produit à l'essai, ou l'étude.

Rappel :

Liste des traitements non autorisés

Nom Commercial	Nom Générique
Granions de lithium, Lithium Microsol Neurolithium, Oligogranul lithium Oligosol lithium, Oligostim lithium Téralithe, Thiophéol	Lithium
Brinaldix, Esidrex, Chronexan Hygroton, Lumitens, Naturine Leo	Thiazidiques

ANNEXE 2 : Formulaire d'information

Etude prospective, non randomisée, comparant la chirurgie versus l'abstention chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire : étude des symptômes non spécifiques et de la qualité de vie.

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 lorsque les symptômes sont importants.

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

L'indication opératoire sera posée sur des critères qui sont déjà reconnus et qui ne dépendent pas de votre participation à cette étude. Si vous êtes opérés, vous rentrerez dans le groupe « chirurgie ». Par contre, s'il n'existe pas d'indication opératoire dans votre situation (absence de symptômes majeurs), ou si vous refusez l'intervention, vous rentrerez dans le groupe « médical ». Dans les 2 cas, vous bénéficierez d'un suivi identique, avec des consultations et des questionnaires à remplir lors de la première consultation puis 3 mois, 6 mois et 12 mois après l'intervention ou après cette première consultation, si vous n'êtes pas opérés. 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 symptomatique.

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, TSH, calciurie des 24 heures, bilan lipidique, glycémie, vitamine D) et morphologique si besoin (échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne).

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

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), en application des articles 40-1 et suivants de la loi "informatique et libertés". Les données médicales vous concernant, ne seront transmises qu'au promoteur, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès de l'investigateur.

En accord avec les articles L 209-9, L 209-17, R 2039 à R 2046 du Code la santé publique, toutes les personnes participant à cette étude seront inscrites sur le Fichier National des personnes qui se prêtent à des études biomédicales Sans Bénéfice Individuel Direct, et auront la possibilité de vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherche ou du ministre chargé de la santé, l'exactitude des données les concernant, présentes dans le fichier, et de la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R 2045 du Code de la santé publique.

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale n°2 des Pays de la Loire, siégeant à Nantes, a donné un avis favorable en date du au déroulement de cet essai. Une assurance couvrant ce projet a été souscrite par le promoteur de l'étude, le CHU de Nantes.

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.

ANNEXE 3 : Formulaire de consentement

**Etude prospective, non randomisée, comparant la chirurgie versus
l'abstention chirurgicale dans l'hyperparathyroïdie primaire : étude des
symptômes non spécifiques et de la qualité de vie.**

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, les modalités de mon inscription au fichier national des volontaires et la possibilité de vérification de l'exactitude des données inscrites, la période d'exclusion, l'avis favorable du CCPPRB n°2 des Pays de la Loire, en date du

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

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 phrase 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	5

ANNEXE 5 : Questionnaire symptômes

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 musculaires ?

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

8. Avez-vous l'impression que vos muscles ont fondu ?

- a. Pas du tout
- b. Un petit peu
- c. Beaucoup
- d. Enormément

9. Est-ce que vous avez déjà eu des crises de goutte ?

- a. Oui
- b. Non

Signes digestifs

10. Avez-vous des nausées ?

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

11. Avez-vous des douleurs abdominales ?

- a. Jamais

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

12. Trouvez-vous votre ventre gonflé ?

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

13. Etes-vous constipé(e) ?

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

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

- a. Oui
- b. Non

15. Avez-vous des problèmes de pancréas ?

- a. Oui
- b. Non

Psychisme

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

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

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

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

18. 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

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

- a. Oui
- b. Non

20. Avez-vous l'impression que votre cœur ne bat pas régulièrement ?

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

21. Avez-vous de l'hypertension ?

- a. Oui
- b. Non

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Wémeau JL and Fayard A. Perspectives du traitement médical des hyperparathyroïdies primaires. *Annales d'endocrinologie* 2001 ;62 :454-457
2. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerström G and Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997 ;121 :287-294
3. Adami S, Marcocci C and Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :N18-N23
4. Kearns AE and Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002 ;77 :87-91
5. Rao DS, Wallace EA, Antonelli RF, Talpos GB, Ansari MR, Jacobsen G, Divine GW and Parfitt AM. Forearm bone density in primary hyperparathyroidism : long-term follow-up with and without parathyroidectomy. *Clinical Endocrinology* 2003 ;58 :348-354
6. Awad SS, Miskulin J and Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 2003 ;27 :486-488
7. Carling T and Udelsman R. Advancements in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Problems in general surgery* 2003 ;20 :31-37
8. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :N24-N29
9. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M and Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surgery* 2003 ;27 :216-222

10. Wermers RD, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon M, Melton J. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism : a population-based study. *Am J Med* 1998 ;104 :115-122
11. Hedbäck G and Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism-an update. *Eur J Clin Invest* 1998 ;28 :271-276
12. Jorde R and Sundsfjord J. Bone mineral density and blood pressure in patients with asymptomatic hyperparathyroidism. The Tromso study. *Journal of Internal Medicine* 2000 ;247 :325-330
13. Bergenfelz A, Lindblom P, Lindergard B, Valdemarsson S and Westerdahl J. Preoperative normal level of parathyroid hormone signifies an early and mild form of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003 ;27 :481-485
14. Irvin III GL and Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000 ;8 :934-936
15. Bilezikian JP and Potts JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism : new issues and new questions-Bringing the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :N57-N67
16. Clark OH. Diagnosis of primary hyperparathyroidism. Chapter 36. In *Textbook in Endocrine Surgery*
17. Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000 ;29 :451-464
18. Valdemarsson S, Lindlom P and Bergenfelz A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism : effects of surgical treatment. *J Intern Med* 1998 ;244 :241-249
19. Burney RE, Jones KR, Peterson M, Christy B and Thompson NW. Surgical correction of primary hyperparathyroidism improves quality of life. *Surgery* 1998 ;124 :987-992
20. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF and Davies JS. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ;85 :3515-3519
21. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, Duh QY and Clark OH. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery. *Arch Surg* 1992 ;127 :1157-1163
22. Ryan JA and Lee F. Effectiveness and safety of 100 consecutive parathyroidectomies. *Am J Surg* 1997 ;173 :441-444

23. Sheldon DG , Lee FT, Neil NJ and Ryan JA. Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. Arch Surg 2002 ;137 :1022-1028
24. Bilezikian JP and Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 2004 ;350 :1746-1751
25. Bilezikian JP. Management of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 1993 ;77 :1445-1449
26. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robin SP, Burritt MF and Riggs BL. Rôle of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. J Clin Endocrinol Metab 1996 ;81 :1699-1703
27. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB and 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 ;160 :2161-2166
28. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2002 ;17 :N146-N149
29. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL and Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000 ;85 :3541-3543
30. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD and Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003 ;88 :5644-5649
31. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ and Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis : a 2 year study. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87 :4482-4489
32. Chow CC, Chan WB, Li JKY, Chan NN, Chan MHM, Ko GTC, Lo KW and Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003 ;88 :581-587
33. Rubin MR and Silverberg SJ. Rheumatic manifestations of primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone therapy. Current Rheumatology Reports 2002 ;4 :179-185
34. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GEH and al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism : a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87 :5353-5361

35. Walgenbach S, Hommel G and Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism : ten year prospective follow-up study. *World J Surg* 2000 ;24 :564-570
36. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism : consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991 ;114 :593-597
37. Potts JT. Proceedings of the NIH consensus development conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1990 ;6(S2) :9-13
38. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E and Bilezikian J. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999 ;341 :1249-1255
39. Pattou F, Torres G, Mandragon-Sanchez A, Huglo D, N'Guyen H, Carnaille B and Proye C. Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999 ;126 :1123-1131 Abdelhadi M and Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ;83 :3845-3851
40. Perrier ND, Ituarte PHG, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh Quan-Yang and Clark OH. Parathyroid surgery : separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87 :1024-1029
41. Burkey SH, Snyder WH, Nwariaku F, Watumull L and Mathews D. Directed parathyroidectomy : Feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2003 ;136 :604-609
42. Allendorf J, Kim L, Chabot J, DiGiorgi M, Spanknebel K and Logerfo P. The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ;88 :3015-3018
43. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH and Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg* 2003 ;237 :722-731
44. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, Deveze A and Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001 ;130 :999-1004
45. Udelsman R. Surgery in primary hyperparathyroidism : the patient without previous neck surgery. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :N126-N132

46. Fouquet O, Mortier PE, Lokey J, Mandragon-Sanchez A, Salazar Navarro F, Pattou F, Carnaille B, Huglo D and Proye C. Chirurgie radioguidée dans l'hyperparathyroïdie primaire. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002 ;63 :181-186
47. Meurisse M, Hamoir E, Defechereux T, Gollogly L, Derry O, Postal A, Joris J and Faymonville ME. Bilateral neck exploration under hypnosis : a new standard of care in primary hyperparathyroidism ? *Ann Surg* 1999 ;229 :401-408
48. Irvin III GL, Carneiro DM and Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2004 ;239 :704-711
49. Udelsman R, Aruny JE, Donovan PI, Sokoll LJ, Santos F, Donabedian R and Venbrux A. Rapid parathyroid hormone analysis during venous localization. *Ann Surg* 2003 ;237 :714-721
50. Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J and Krzywda B. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002 ;26 :942-949
51. Harrison BJ and Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991 ;15 :724-729
52. Kebebew E, Duh Q and Clark OH. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octagenarians and nonagenarians. A plea for early surgical referral. *Arch Surg* 2003 ;138 :867-871
53. Talpos GB, Bone HG, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, Divine GW and Rao DS. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism : patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 2000 ;128 :1013-1021
54. Denizot A, Dadoun F, Meyer-Dutour A, Alliot P and Argème M. Screening for primary hyperparathyroidism before thyroid surgery : a prospective study. *Surgery* 2002 ;131 :264-269
55. Henry JF. Place des investigations complémentaires avant thyroïdectomie. Que faut-il attendre de la biologie. *Ann Chir* 1999 ;53 :58-60
56. Burney RE, Jones KR, Coon JW, Blewitt DK and Herm AM. Assessment of patient outcomes after operation for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1996 ;120 :1013-1019

57. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE and Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1995 ;222 :402-414
58. Rastad J. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT) : is it worth the risk ? *J Endocrinol Invest* 2001 ;24 :56-61
59. Okamoto T, Gerstein C and 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. *Endocrine Journal* 1997 ;44 :367-374
60. Hasse C, Sitter H, Bachmann S, Zielke A, Koller M, Nies C, Lorenz W and Rothmund m. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000 ;108 :265-274
61. Söreide JA, Van Heerden JA, Grant CS, Lo CY, Schleck C and Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997 ;122 :1117-1123
62. Burney RE, Jones KR, Christy B and Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999 ;125 :608-614
63. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ and Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 ;84 :2275-2285
64. Mollerup CL and Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism : natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. *World J Surg* 1999 ;23 :173-176
65. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer VG, Mosekilde L, Christiansen P and Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery : controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002 ;325 :807-810
66. Frokjaer VG and Mollerup CL. Primary hyperparathyroidism : Renal calcium excretion in patients with and without renal stone disease before and after parathyroidectomy. *World J Surg* 2002 ;26 :532-535
67. Heath H, Hodgson SF and Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism- incidence, morbidity and potential economic impact in a commmmunity. *N Engl J Med* 1980 ;302 :189-193

68. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney : biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :N87-N94
69. Khosla S and Melton III LJ. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :N103-N107
70. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M and Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000 ;321 :598-602
71. Vestergaard P and Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism : nationwide follow-up study of 1201 patients. *World J Surg* 2003 ;27 :343-349
72. Nordenström E, Westerdahl J, Lindergard B, Lindblom P and Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002 ;26 :1463-1467
73. Colliander EB, Strigard K, Westblad P, Rolf C and Nordenström J. Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1998 ;164 :489-494
74. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Berger-Klein J and Niederle B. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism : implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ;82 :106-112
75. Kamycheva E, Sundsfjord J and Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease : the Tromso study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2004,11 :69-74
76. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Loviscek K and Prinz RA. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery* 2003 ;134 :675-683
77. Lummachi F, Ermani M, Luisetto G, Nardi A, Basso SMM, Camozzi V and Favia G. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism : results of a multivariate analysis. *European Journal of Endocrinology* 2002 ;146 :643-647
78. Leifsson BG and Ahren B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ;81 :2149-2153
79. Hedbäck G, Oden A and Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991 ;15 :399-407

80. Nordenström E, Westerdahl J and Bergenfelz A. Long term follow-up patients with elevated PTH levels following successful exploration for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* Published on line in may 2004
81. Rao DS and Rao SD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003 ;10 :394-399
82. Vestergaard P and Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism : a controlled cohort study. *J Intern Med* 2004 ;255 :108-114
83. Deutch SR, Jensen MB, Christiansen PM and Hesse I. Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000 ;24 :102-107
84. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Stramertz J and Niederle B. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery* 1997 ;121 :157-161
85. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J and Lind L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism- effects of parathyroidectomy. *Surgery* 2000 ;128 :895-902
86. Nordenström E, Westerdahl J and Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004 ;28 :502-507
87. Sywak MS, Knowlton ST, Pasiaka JL, Parsons LL and 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 ;132 :1013-1020
88. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G and Ljunghall S. Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery* 1989 ;105 :72-78
89. Wilhelm SM, Lee J and Prinz RA. Major depression due to primary hyperparathyroidism : a frequent and correctable disorder. *The American Surgeon* 2004 ;70 :175-180
90. Mjaland O, Normann E, Halvorsen E, Rynning S and Egeland T. Regional cerebral blood flow in patients with primary hyperparathyroidism before and after successful parathyroidectomy. *Br J Surg* 2003 ;90 :732-737

91. Pasiaka JL and Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998 ;22 :513-519
92. Greutelaers B, Kullen K, Kollias J, Bochner M, Roberts A, Wittert G, Pasiaka J and Malycha P. Pasiaka illness questionnaire : its value in primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2004 ;74 :112-115
93. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L and Yim JH. Elevated serum parathormone level after « concise parathyroidectomy » for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 2002 ;132 :1086-1093
94. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, Botti G and Henry JF. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2001 ;182 :15-19
95. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW and Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999 ;107 :561-567
96. Scholz DA and Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10 year prospective study. *Mayo Clin Proc* 1981 ;56 :473-478
97. Silverberg SJ, Brown I and Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002 ;113 :681-684

Abréviations :

- HPT : hyperparathyroïdie
- PTH : parathormone
- PTHrp : parathormone-related peptide
- NIH : the National Institut of Health
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- 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
 - RCI : response consistency index
- BMI : body mass index ou indice de masse corporelle
- TSH : thyroïdostimuline
- Nb : nombre
- Min : minima
- Max : maxima
- DM : données manquantes
- HTA : hypertension artérielle

Listes des tableaux et figures :

- Tableau 1 : nombre de sujets par centre
- Tableau 2 : critères de préinclusion
- Tableau 3 : démographie
- Tableau 4 : histoire de la maladie
- Tableau 5 : signes cliniques d'interrogatoire préopératoires
- Tableau 6 : biologie préopératoire
- Tableau 7 : calcémie postopératoire
- Tableau 8 : autres données biologiques postopératoires
- Tableau 9 : signes cliniques d'interrogatoire au 3^{ème} mois postopératoire
- Tableau 10 : évolution des signes cliniques en préopératoire et à 3 mois
- Tableau 11 : comparaison des scores SF-36 en préopératoire et à 3 mois
- Tableau 12 : comparaison des scores SF-36 préopératoire entre le groupe PTH normale à 3 mois (groupe 1) et le groupe PTH élevée à 3 mois (groupe 2)
- Tableau 13 : comparaison des scores SF-36 à 3 mois entre le groupe PTH normale à 3 mois (groupe 1) et le groupe PTH élevée à 3 mois (groupe 2)
- Tableau 14 : comparaison des différences (score SF-36 postopératoire- score SF-36 préopératoire) entre le groupe PTH normale à 3 mois (groupe 1) et le groupe PTH élevée à 3 mois (groupe 2)
- Tableau 15 : effectifs, pourcentages pour chaque modalité et tests de comparaison des résultats préopératoires et à 3 mois (score des symptômes non spécifiques)
- Tableau 16 : comparaison des symptômes non spécifiques préopératoires et à 3 mois entre les patients avec PTH normale à 3 mois et les patients avec PTH élevée à 3 mois
- Figure 1 : répartition de la durée de la maladie
- Figure 2 : évolution des données biologiques entre la période préopératoire et le 3^{ème} mois postopératoire

Figure 3 : évolution des signes cliniques d'interrogatoire en préopératoire et à 3 mois

Figure 4 : évolution du score SF-36

Nom : **Caillard**

Prénom : **Cécile**

Evaluation de la qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire.

Etude prospective, comparative, avant et après chirurgie.

Résultats préliminaires.

Résumé

Introduction : L'hyperparathyroïdie primaire (HPT) est une pathologie fréquente, dont les symptômes classiques sont bien connus. De nos jours, la plupart des patients sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques, qui ne sont pas pris en compte dans les indications chirurgicales. L'objectif de cette étude était de rechercher ces symptômes non spécifiques et d'évaluer leur évolution, ainsi que celle de la qualité de vie, après chirurgie.

Patients et méthodes : L'étude multicentrique et prospective a répertorié les patients opérés pour HPT primaire. Deux questionnaires ont été évalués chez ces patients avant chirurgie et au troisième mois postopératoire : un questionnaire de qualité de vie (SF-36) et un questionnaire de symptômes non spécifiques.

Résultats : Soixante-cinq patients ont été inclus de mai 2003 à juillet 2004. Les signes cliniques le plus souvent retrouvés par l'interrogatoire étaient l'asthénie, les douleurs articulaires, osseuses et musculaires, la fatigabilité musculaire et l'irritabilité. Tous ces signes, sauf la perte de poids, les troubles de mémoire et les troubles du rythme, ont été améliorés par la chirurgie : cette amélioration était significative pour l'asthénie, l'irritabilité et les calculs rénaux. Tous les paramètres du score SF-36 étaient améliorés après chirurgie : cette amélioration était significative pour 6 paramètres sur 8. Cette amélioration n'était pas dépendante du taux de parathormone à 3 mois. D'après le questionnaire, les symptômes les plus souvent retrouvés en préopératoire étaient l'anxiété, le météorisme abdominal, les douleurs musculaires, les troubles de mémoire, l'humeur labile, la constipation, les douleurs abdominales et l'amyotrophie. Il existait en postopératoire une amélioration significative de 3 symptômes sur 21 (polydipsie, météorisme abdominal et constipation).

Conclusion : La parathyroïdectomie dans l'HPT primaire permet une amélioration de la qualité de vie à 3 mois. L'amélioration des symptômes non spécifiques est plus difficile à mettre en évidence. Cette étude doit aider à mieux préciser les indications chirurgicales.

Mots clés : Hyperparathyroïdie primaire / Qualité de vie / Chirurgie / Etude prospective

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