

Sommaire et commentaires sur l'étude « PARADOX » réalisée par Nandini Hadker, MA; Jacqueline Egan, BA; James Sanders, BA; Hjalmar Lagast, MD; Bart L. Clarke, MD.

Auteur de l'article : Dr. Kim

Article d'origine : Comprendre le fardeau de la maladie associée à l'hypoparathyroïdie, indiqué parmi les patients de l'étude PARADOX. (Note de l'éditeur : vous pouvez obtenir une copie gratuite de l'article complet, gracieuseté de la AACE sur le site WEB suivant : https://www.hypopara.org/webinars/paradox_results.html)

Tout comme l'entière communauté de l'hypoparathyroïdie (HPTH), j'étais très excité de voir la récente Étude PARADOX publiée plus tôt cet été. C'est un privilège pour moi d'en faire un sommaire et de la commenter. Comme pour les révisions antérieures, je vais d'abord faire un résumé de cette étude, et à la fin, je terminerai par mes commentaires sur la signification et l'impact futur de cette étude du point de vue des patients et des médecins.

CONTEXTE :

Le HPTH est une maladie endocrinologue complexe et rare caractérisée par l'absence ou un taux trop faible de l'hormone parathyroïdienne (PTH), entraînant un déséquilibre de plusieurs minéraux, incluant un faible taux de calcium, un haut taux de phosphore, une plus faible capacité à convertir la vitamine D en vitamine D active (celle-ci étant nécessaire pour absorber le calcium dans l'intestin). Les patients atteints de HPTH éprouvent de multiples symptômes et de complications à long terme dues à cette maladie, mais la qualité de vie et le fardeau psychosocial dus à cette maladie n'ont jamais été bien étudiés jusqu'à maintenant. Lors d'un atelier (workshop) international sur l'hypoparathyroïdisme, il a été indiqué que les patients faisaient une description très subjective et variable des symptômes. Cependant, il a été indiqué dans une petite étude utilisant un questionnaire que les femmes avec un HPTH postopératoire avaient des diminutions cliniquement significatives de l'humeur et de sentiment de bien-être en comparaison avec un groupe contrôle dont la fonction PTH était restée intacte suite à une chirurgie de la thyroïde. Cet impact sur la qualité de vie de femmes atteintes de HPTH était présent même si leurs taux de calcium et de vitamine D étaient stabilisés par traitement, ce qui indiquerait que ces troubles pourraient être en lien direct avec un manque de PTH.

L'étude « PARADOX » (**P**ateints' **A**ttitudes and **R**esponses **A**bout Hypoparathyroidism **T**olerantion **E**xplored) traite donc des résultats d'une enquête faite à un moment donné (plutôt que sur une durée prolongée) portant sur un nombre important de patients atteints de HPTH et visant à quantifier le fardeau de la maladie HPTH.

MÉTHODOLOGIE :

Les patients inclus dans cette étude étaient des hommes et des femmes, âgés d'au moins 18 ans, habitant aux États-Unis. Le HPTH chez ces patients a été diagnostiqué par un médecin au moins 6 mois avant l'étude. Les patients atteints de pseudohypoparathyroïdisme ont été exclus de cette étude. Les patients inclus dans l'étude étaient seulement ceux qui avaient un taux de calcium sérique bas ou qui utilisaient un traitement pour contrôler le taux de calcium bas. Certains patients participant à un essai clinique HPTH ont été retenus pour l'étude. Les sujets ont été recrutés par l'entremise de l'association d'hypoparathyroïdisme américaine et par les médias sociaux.

Le protocole utilisé pour cette étude est une enquête faite sur le WEB et dans laquelle les patients ont fourni des réponses à un questionnaire non validé, d'une durée de 30 minutes.

Le questionnaire a été subdivisé en différents sujets : l'examen de l'éligibilité des sujets, les données démographiques, le diagnostic, le suivi suite au diagnostic; les perceptions initiales, les symptômes actuels et la thérapie; les épisodes aigus et la comorbidité; enfin l'impact de la maladie sur le travail, la vie personnelle et sociale, et le bien-être. Une échelle de 7 degrés a été utilisée pour quantifier les réponses, 1 pour indiquer « fortement en désaccord » ou « pas du tout satisfait », et 7 pour indiquer « fortement en accord » ou « extrêmement satisfait ». La sévérité de la maladie a été auto-indiquée par les patients comme faible, modérée ou sévère, sans donner de définition ou description spécifiques de ces 3 niveaux de sévérité dans le questionnaire. Les symptômes ressentis au cours des 12 derniers mois étaient sélectionnés parmi une liste de 38 symptômes, regroupés en 3 catégories de symptômes soit physiques (25), cognitifs (7) et émotionnels (6). Les comorbidités ont été sélectionnées à partir de 6 problèmes médicaux, et les médicaments en cours de traitement ont été sélectionnés à partir de 6 traitements. L'impact de la maladie a été graduée sur une échelle de 7 points, 1 pour indiquer « pas d'interférence » et 7 pour indiquer « interférence significative ».

Une fois le questionnaire en ligne complété, les critères d'éligibilités ont été vérifiés avant de d'inclure le questionnaire considéré dans l'étude.

Les données recueillies ont été analysées d'abord en considérant l'ensemble des sujets, et ensuite en regroupant les sujets suivant le sexe, la cause (chirurgicale ou autre) et la sévérité de la maladie. L'analyse des résultats a porté en particulier sur l'ensemble des sujets et sur les 3 catégories de sévérité de la maladie.

RÉSULTATS :

Au total 387 patients ont complété le questionnaire en ligne entre le 13 juin et le 23 juillet 2012. De ce nombre on a finalement retenu 374 questionnaires, avec 13 patients exclus parce que l'hypoparathyroïdisme n'avait pas été formellement diagnostiqué dans leurs cas. L'âge moyen

des patients est de 49, 4 ans, avec 85 % de femmes. La majorité des patients (78 %) ont une hypoparathyroïdie postopératoire, avec parmi ceux-ci 43 % patients opérés pour un cancer. 22 % des patients présentent des causes non chirurgicales. La répartition de sévérité de la maladie est de 21 % faible, 48 % modérée, et 30.5 % sévère, et il n'y a pas de différence statistique entre la sévérité indiquée par les femmes et par les hommes. La durée de temps indiquée depuis l'apparition de HPTH est en moyenne de 12,6 années, quoiqu'un nombre substantiel (44 %) ont indiqué une durée entre 4 et 10 ans depuis leur diagnostic de HPTH.

Les relations avec les médecins traitant

Le diagnostic de HPTH a été fait par un endocrinologue pour 51 % des patients, par un chirurgien pour 25 % des cas et le reste par un médecin de famille ou autre spécialiste. Les patients ont consulté en moyenne 6 médecins différents pour l'évaluation de leur symptômes avant et après leur diagnostic, et plus de 60 % ont consulté 4 médecins ou plus. La majorité des patients (98 %) étaient en cours de traitements prescrits par des médecins pour leur HPTH, dont 72% traités par un endocrinologue et 21 % par un médecin de famille. Les patients ont indiqué avoir vu leur médecin traitant en moyenne 4 fois par année.

La perception et l'attitude des patients.

Au moment du diagnostic, 56 % des patients étaient fortement en accord qu'ils se sentaient mal préparés pour gérer leur condition, avec 48 % fortement en accord qu'ils étaient mal traités initialement. Une majorité de patients était fortement en accord que le contrôle de leur HPTH était plus difficile que prévu, et 79 % fortement en accord que la plupart des médecins ne comprenaient pas le HPTH. Malgré le nombre élevé de médecins consultés, 11 % des patients ont indiqué être insatisfaits de leur médecin traitant au moment de l'enquête, tandis que 50 % ont indiqué être extrêmement satisfaits.

Médicaments

La majorité des patients (68%) prenait plus qu'un médicament, et 59 % prenait plus que 4 pilules par jour. La grande majorité (92 %) prenait du calcium seul ou en combinaison avec la vitamine D. 44 % des patients prenait de la vitamine D active (i.e. calcitrol). 15 % prenait une forme de PTH (1-34, 1-84) par le biais d'un essai clinique, et 2,7 % prenait du téraparatide (Fortéo). La majorité des patients (67 %) a indiqué avoir subi 3 tests sanguins ou plus pour vérifier leur taux de calcium dans les 12 derniers mois et 34 % a indiqué avoir subi 6 tests sanguins ou plus durant la même période.

Symptômes cliniques actuels et comorbidité

Les patients ont indiqué ressentir en moyenne 16 symptômes physiques, cognitifs et/ou émotionnels, avec 72 % ressentant plus de 10 symptômes. Ceux avec la maladie de niveau modérée ou sévère ressentait en moyenne 16 et 19 symptômes respectivement, tandis que ceux avec la maladie de niveau faible ressentait en moyenne 9 symptômes. Les femmes ont

indiqué un nombre significativement plus élevé de symptômes ressentis que les hommes. En moyenne, les patients ont indiqué ressentir leurs symptômes durant 13 heures par jour, avec les HPTH postopératoire qui ont ressenti les symptômes plus longtemps durant le jour (en moyenne 13 heures) que les non postopératoire HPTH (en moyenne 11 heures).

Les symptômes physiques, cognitifs et émotionnels indiqués par les patients au cours des 12 derniers mois malgré la prise de médicaments sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous. La majorité des patients ont ressenti les symptômes physiques de fatigue (le symptôme # 1 le plus souvent indiqué à 82 %), les douleurs et crampes musculaires, engourdissements, picotements, tétanie, douleur aux os, douleur/lourdeur/faiblesse aux extrémités. La majorité des patients ont ressenti des symptômes cognitifs tels la confusion, la difficulté de concentration, des pertes de mémoires, un sommeil perturbé. Des symptômes émotionnels ont été ressentis par plus de 50% des patients incluant l'anxiété, l'agitation, la tristesse, l'état dépressif. Pour chacun des symptômes physiques, la fréquence était significativement plus haute pour les patients avec la maladie de niveau modéré ou sévère comparé à ceux avec la maladie de niveau faible.

SYMPTÔMES PHYSIQUES 25		SYMPTÔMES COGNITIFS 7		SYMPTÔMES ÉMOTIONNELS 6			
1. Fatigue	82%	14. Nausée	30%	1. Léthargie mentale, confusion	72%	1. Anxiété / crainte / agitation intérieure	59%
2. Douleur / crampe musculaire	78%	15. Problèmes dentaires	29%	2. Difficulté de concentration	65%	2. Se sentir triste, déprimé	53%
3. Engourdissement	76%	16. Neuropathie	27%	3. Perte de mémoire, distraction	61.5%	3. Sensibilité émotionnelle	47%
4. Tétanie	70%	17. Sensibilité au soleil	26%	4. Sommeil perturbé	57%	4. Se sentir mal compris, non compris	44%
5. Douleur aux os	67%	18. Œdème	23%	5. Incapacité à réfléchir lors d'une tâche complexe	41%	5. Hyper irritabilité, hyper Critique	36%
6. Douleur, lourdeur, faiblesse aux extrémités	53%	19. Problème respiratoire	22.5%	6. Incapacité face à une Multitâches	40%	6. Retrait social, isolement	32%
7. Constipation	46%	20. Hypercalcémie	18%	7. Délire	5%		
8. Ongles cassants	44%	21. Néphrocalcinose	17%				
9. Intolérance à la chaleur	44%	22. Insuffisance rénale chronique	13%				
10. Maux de tête	42%	23. Cataracte	13%				
11. Dommage à la peau / peau très sèche	40%	24. Perte d'audition	11.5%				
12. Sensations de froid	37%	25. Calcification des tissus Mous	11%				
13. Perte de cheveux	33%						

Tableau 2 Symptômes ressentis par les patients depuis les 12 derniers mois. Les patients ont sélectionné les symptômes à partir d'une liste de symptômes physiques, cognitifs et émotionnels ressentis malgré la prise de médicament. Le surlignage indique les symptômes ressentis par plus de 50% des patients.

Impact sur l'employabilité, la vie personnelle et sociale, le bien-être

Une interférence significative avec la qualité de la vie globale en raison de HPTH a été indiquée par 45 % de patients : ceci en considérant tous les aspects de leur maladie au cours de 12 mois précédents. Durant toute la période écoulée depuis leur diagnostic de HPTH, il y avait un déclin dans le nombre de patients HPTH qui ont indiqué avoir été employé à temps plein ou à temps partiel (68 % avant le diagnostic contre 58 % après) et plus de patients ont indiqué être invalide (4.5 % avant le diagnostic contre 14 % après), être retraité (6 % avant le diagnostic, contre 10 après), et sans emploi (1 % avant le diagnostic contre 5 % après). Sur les 18 patients qui n'avaient pas d'emplois, 72 % attribuaient leur statut directement au HPTH. Pour ceux qui étaient employés, les patients HPTH avaient une moyenne de 6 congés de maladie par année et une moyenne de 65.5 journées par année où ils n'étaient pas capables de travailler à leur plein potentiel.

Pour 85 % des patients, le HPTH les a empêchés de faire des tâches ou activités habituellement réalisées autour de la maison, avec une limitation quotidienne ou hebdomadaire indiquée par 62 % patients. Près de 1/3 des patients a indiqué un lien significatif entre le HPTH et les capacités réduites de relations sociales et personnelles diverses (par exemple la capacité de socialiser, être de bonne compagnie, voyager, l'intimité, etc.) et une réduction de leur bien-être (i.e qualité du sommeil, capacité à gérer son stress, bien-être émotionnel et capacité mentale). La majorité (72%) était fortement en accord qu'il était difficile pour la famille et les amis de comprendre leur état.

DISCUSSION / COMMENTAIRES :

L'étude PARADOX est la plus grande réalisée jusqu'à maintenant sur les patients HPTH pour examiner les effets cliniques du HPTH, incluant l'impact sur de multiples aspects psychosociaux de la qualité de vie du patient. Les résultats ont révélé un grand impact négatif de HPTH sur la qualité de vie, avec le grand fardeau que constitue la prise de médicaments, les prises de sang fréquentes pour le contrôle de la calcémie, et les symptômes physiques, mentaux et émotionnels sur une base régulière et persistante. Ces résultats ont fait ressortir les conséquences à long terme de vivre avec le HPTH malgré les options de traitement actuelles, ainsi que le grand besoin d'améliorer les thérapies pour une meilleure qualité de vie.

Les patients avec la maladie de niveau modérée à sévère avaient un nombre plus grand de symptômes, plus d'épisodes aigus, de complications et de comorbidité comparés avec ceux ayant indiqué leur maladie comme étant de niveau faible. Comme pour toute maladie rare, tant qu'une étude comme celle-ci n'a pas été faite, il n'est pas possible d'avoir un questionnaire validé avec des identifications de la sévérité des symptômes, faible, modérée et sévère. Les résultats de cette étude serviront probablement de bonne référence sur laquelle d'autres

chercheurs pourront se baser pour commencer à établir des classifications plus détaillées de niveaux de sévérité de la maladie HPTH dans leurs études de cette maladie et des patients qui en sont atteints.

Il y a eu certaines limitations à cette étude, incluant la nature auto-rapportée des réponses au questionnaire. Puisque les patients ont été recrutés par l'Association américaine de l'hypoparathyroïdie, un groupe de support bénévole de patients atteints de cette maladie, il est possible que ceux-ci aient indiqué plus de symptômes que la population générale de patients atteints de HPTH. Cependant, le grand nombre de patients HPTH inclus dans cette étude a fait ressortir les besoins non satisfaits de façon substantielle de la population HPTH. Cette étude n'a pas vérifié si le suivi au niveau de la thyroïde a été optimal suite à la chirurgie, quelques symptômes indiqués ayant peut-être pu être en lien avec le déséquilibre de la thyroïde. Finalement, il y avait peu de données sur l'impact économique en lien avec le coût des soins de santé dans le traitement de cette maladie.

Cependant, l'étude PARADOX est une étude qui fait référence, puisqu'elle décrit en détail pour la première fois à partir d'un grand échantillon de patients HPTH, leurs perceptions d'état de bien-être détérioré, les nombreux symptômes cliniques quotidiens et à long terme, le manque de compréhension et de reconnaissance par les médecins traitant de l'état des patients atteints de cette maladie, les difficultés dans leurs vies familiale et sociale. Il y a un manque d'empathie entre les patients et beaucoup de médecins, où, bien que le patient semble bien et que son taux de calcium soit près de la normalité, de multiples symptômes persistent, probablement due au manque de PTH lui-même.

Selon moi, ces constats devraient être largement disséminés dans la communauté médicale, en visant spécifiquement les médecins traitant cette maladie : endocrinologues, chirurgiens endocriniens. En fin de compte, tous les médecins incluant les omnipraticiens devraient être informés de l'impact majeur de cette maladie sur la qualité de vie du patient. Cette étude a le potentiel de changer fondamentalement la relation patient-médecin, beaucoup d'endocrinologues et de chirurgiens étant simplement inconscients à quel point le HPTH est un fardeau pour les patients qui en sont atteints. Beaucoup de médecins croient que cette maladie est facilement traitable en prenant des suppléments de calcium / vitamine D, et souvent ne prennent pas au sérieux les symptômes rapportés par les patients du moment que la calcémie est dans la normale considérée acceptable. Il a en effet été récemment démontré que l'impact de HPTH postopératoire sur la qualité de vie est systématique et significativement sous-estimé par le chirurgien recevant un patient en consultation chirurgicale, (voir Cho N et al, Endocr Pract, 2014 May 1 ;20 (5) : 427-46).

Les futures recherches, à l'issue des constats de cette étude, pourraient porter sur les options de traitement plus efficaces pour le HPTH, sur l'impact économique de la maladie, sur des symptômes spécifiques tels que la fonction du muscle, et des mesures de la qualité de vie en lien avec les traitements étudiés. D'autres recherches pourraient étudier les patients HPTH postopératoires en lien avec les niveaux de l'hormone thyroïdienne et une calcémie instable,

des études pourraient aussi évaluer la possibilité d'utiliser une méthode de dosage à la maison de la calcémie, comme le font les diabétiques.

Enfin, la recherche sur les cellules souche est prometteuse et fait espérer qu'on puisse un jour faire croître du nouveau tissu parathyroïdien mais ceci prendra probablement très longtemps pour devenir une réalité dans la pratique clinique. Nous attendons avec impatience la décision de la FDA (Food and Drug Administration) américaine sur le Naptara (pth 1-84 traitement hormonal substitutif) et si ce produit est approuvé fin janvier 2015, alors des études futures sur les utilisateurs de Naptara devraient aussi examiner l'impact sur tous les aspects de qualité de vie évalués dans l'étude PARADOXE.