



**HAL**  
open science

**Au XXIème siècle, qui sont les patients dialysés souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire sévère? Cohorte prospective, multicentrique de patients dialysés, incidents pour l'hyperparathyroïdie secondaire. EPHEYL (Etude PHarmacologique Epidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine)**

Emmanuelle Thomas-Laurain

► **To cite this version:**

Emmanuelle Thomas-Laurain. Au XXIème siècle, qui sont les patients dialysés souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire sévère? Cohorte prospective, multicentrique de patients dialysés, incidents pour l'hyperparathyroïdie secondaire. EPHEYL (Etude PHarmacologique Epidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine). Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01732248

**HAL Id: hal-01732248**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732248>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR en MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Emmanuelle THOMAS-LAURAIN**

Le 8 Février 2013

**AU XXI<sup>ème</sup> SIÈCLE, QUI SONT LES PATIENTS DIALYSÉS  
SOUFFRANT D'UNE HYPERPARATHYROÏDIE  
SECONDAIRE SÉVÈRE ?**

Cohorte prospective, multicentrique de patients dialysés,  
incidents pour l'hyperparathyroïdie secondaire,  
EPHEYL (Étude PHarmacoloÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine)

**Examineurs de la thèse :**

M. le Professeur L. FRIMAT

Président

M. le Professeur S. BRIANCON

Juge

M. le Professeur L. BRUNAUD

Juge

Mme le Professeur M. KESSLER

Juge

Mme le Docteur C. AYAV

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI  
Vice Doyen *Mission* « *sillon lorrain* » : Professeur Annick BARBAUD  
Vice Doyen *Mission* « *Campus* » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ  
Vice Doyen *Mission* « *Finances* » : Professeur Marc BRAUN  
Vice Doyen *Mission* « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI Professeur Paolo DI PATRIZIO
« <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
« <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
<b>Asseseurs Relations Internationales</b>	Professeur Jacques HUBERT

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL Jacques  
BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean  
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel  
MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre  
MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude  
PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytopathologie)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT  
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER Professeur  
René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEMSKI

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)* Professeur

François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY Professeur

Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Médecine Générale**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénérologie*)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER



**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**  
Madame Joëlle KIVITS

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

### **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (USA)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de WUHAN (CHINE)*

**A Monsieur le Professeur Luc FRIMAT,**

Professeur de néphrologie.

Je vous remercie pour la confiance accordée pour la réalisation de ce travail et  
pour la transmission des clefs de notre métier.

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

**A Monsieur le Professeur Serge BRIANCON,**  
Professeur d'épidémiologie, économie de la santé et prévention.  
Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.  
Je vous prie de trouver en ces quelques mots l'assurance de  
ma très vive reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD,**  
Professeur de chirurgie générale.  
Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.  
Je vous prie de trouver en ces quelques mots l'assurance de  
ma gratitude.

**A Madame le Professeur Michèle KESSLER,**

Professeur émérite de néphrologie,  
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,  
Chevalier National de l'Ordre du Mérite.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.

Je vous remercie de m'avoir transmis la passion de la néphrologie et la rigueur  
nécessaire à son exercice.

Je vous prie de trouver en ces quelques mots le témoignage de ma plus  
grande considération.

**A Madame le Docteur Carole AYAV,**  
Docteur en santé publique,  
Je te remercie de m'avoir encadrée et soutenue tout au long de ce travail et  
d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

**A ma famille,**

A Charles, pour ton amour, ta patience durant ces mois de préparation de thèse qui ont dû te paraître bien longs, pour toujours savoir quoi dire ou quoi faire pour me soutenir et me rassurer... de simples mots ne suffiront pas à tout dire...

A Augustin, mon petit bonheur au quotidien.

A mes parents que j'admire tant, pour tout ce qu'ils nous ont transmis, leurs valeurs, leur énergie, l'envie d'avancer.

A mes soeurette, Charlotte et Valentine, pour nos moments complices, leur joie de vivre et leur soutien malgré la distance.

A mes grands-mères et grands-pères, à qui je dédie cette thèse.

**A mes amies et amis,** au club des 6 pour la préparation de l'internat, Amélie, Dorothee, Claire, Pauline et Camille ; pour leur présence, à Camille, Julie (ou Ginette), Lise, Emeline, Lucie, Cécile, Marie-Alexia, Nath, Carole, Elise, Céline, Elisabeth, Zoé, Florence, Véro, Aurore, Mathilde ; à Gaëtan, Pierre-Ad, Guillaume, Ludo, Gros Ludo, Benoît, Thibaut, Fred, Hedi, Aymen, Nico, Djé, Alex, Fred, Aurélien.

**A mes consœurs et confrères,** à Stéphanie, « partenaire de nos escalades néphrologiques et culinaires » mais aussi partenaire au travail, Nicolas probablement en grande partie responsable de mon choix de spécialité, à Marc et Joëlle pour leur patience face à mes multiples questions, à Sophie pour notre future collaboration, à mes ancien co-internes ou chefs, Julien, Cécile, François, Emilie, Erika, Assetou, à Arnaud et Clotilde que je remercie pour leur compréhension durant ce semestre, à mes co-internes de néphrologie même si je n'ai

pas encore travailler avec tous, Sophie, Perrine, Pierre, Manon, Arielle, Arnaud, Alexandre, Benjamin, Ophélie, Emilie, Clément, Alexandra, aux internes que j'ai croisés et qui ont su rendre les stages agréables, Mathieu, Franck, Alain, Cécile, Nadia, Claire, Andreï, à Lidiana et Fabienne qui ont transformé le master en de petites virées sympathiques.

A tous les médecins que j'ai rencontré, M. Cao, M. Poussel, Dorina, Arnaud, Arnaud, Gérard, Bruno et Eric en souvenir d'un excellent stage, Sébastien, Jean-Christophe, Patrick et Pr Taillandier, à Nathalie pour m'avoir transmis toutes les clefs de l'épidémiologie.

A toutes les secrétaires, infirmiers, infirmières, aides-soignants, ASH et ARCs que j'ai rencontrés. Un merci tout particulier à Catherine pour son aide et sa bonne humeur.



## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

## **Abréviations**

ACM : Analyse des Correspondances Multiples

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HPTS : HyperParaThyroidie Secondaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KDOQI : Kidney Dialysis Outcome Initiative

PAL : Phosphatases Alcalines

PAS : Parathyroidectomy Assessment of Symptoms

PTH : Parathormone

## SOMMAIRE

<b>Introduction .....</b>	<b>19</b>
<b>Contexte.....</b>	<b>19</b>
<b>Objectif .....</b>	<b>21</b>
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>22</b>
<b>Design de l'étude.....</b>	<b>22</b>
<b>Critères d'inclusion .....</b>	<b>22</b>
<b>Recueil des données .....</b>	<b>22</b>
<b>Analyse des données .....</b>	<b>25</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>27</b>
<b>Caractéristiques des patients .....</b>	<b>27</b>
<b>Analyse typologique .....</b>	<b>27</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>30</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableaux .....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau 1 .....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau 2 .....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 3 .....</b>	<b>45</b>
<b>Figures .....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 1 .....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 2 .....</b>	<b>47</b>
<b>Figure 3 .....</b>	<b>48</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>49</b>

## Résumé

**Introduction :** L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Mais son diagnostic et sa prise en charge sont encore complexes et mal codifiés. Dans notre étude, nous faisons l'hypothèse que la population de patients atteints d'HPTS est hétérogène. L'objectif de notre étude était d'identifier des sous-groupes de patients présentant un profil d'HPTS commun à partir des données cliniques, biologiques et thérapeutiques disponibles en routine pour le clinicien.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique prospective incluant des patients dialysés chroniques chez lesquels le diagnostic d'HPTS sévère (parathormone > 500 pg/mL ou prescription de cinacalcat ou réalisation d'une parathyroïdectomie) est nouvellement porté. Nous avons analysé les caractéristiques suivantes : parathormone, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, traitement par cinacalcat, vitamine D, calcium ou chélateurs non calciques du phosphore et présence de signes cliniques, en utilisant une analyse des correspondances multiples et une classification ascendante hiérarchique.

**Résultats :** Parmi les 305 patients inclus, 44 l'étaient pour la prescription de cinacalcat, 261 patients pour un taux incident de parathormone > 500pg/mL (85.6%) et aucun pour une parathyroïdectomie de première intention. Le sexe masculin était majoritaire (60%). L'âge moyen était de 67 ans. Quatre groupes de profils d'HPTS ont été identifiés : les patients normocalcémiques et normophosphorémiques avec une faible proportion de patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux pour lesquels l'HPTS ne semble pas avoir de graves conséquences ; les patients hyperphosphorémiques et hypocalcémiques malgré une forte proportion de patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux, probablement les plus à risque de complications cardio-vasculaires ; les patients intermédiaires qui présentent une hyperphosphorémie sans hypocalcémie, et les patients pour lesquels on débute un traitement par cinacalcat.

**Conclusion :** Au moment de son diagnostic, l'HPTS sévère semble toucher une population hétérogène qui ne doit pas bénéficier de la même prise en charge thérapeutique. Ces quatre groupes de patients vont maintenant être suivis pendant deux ans pour déterminer si le phénotype de leur HPTS est associé à une meilleure obtention des cibles KDIGO ou à la survenue d'évènement cardio-vasculaires.

**Mots-clefs :** dialysés, hyperparathyroïdie secondaire, cinacalcat, cohorte

## INTRODUCTION

### Contexte

Les troubles du métabolisme minéral et osseux sont une des complications majeures de l'insuffisance rénale chronique. L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) en est la forme la plus fréquente. Elle est associée à un risque accru de morbi-mortalité, notamment par le biais des complications cardiovasculaires.(1–3) La physiopathologie de l'HPTS associe une augmentation de la rétention de phosphates, une diminution de la production de la 1,25-dihydroxy D3 et une hypocalcémie. Les études récentes, mettant en évidence le rôle de la diminution de l'expression du couple FGF23-protéine Klotho, montrent la complexité des mécanismes de régulation.(4)

La méthode de référence pour évaluer l'HPTS est l'évaluation histomorphométrique d'une biopsie osseuse. Mais, cette méthode invasive et complexe ne peut pas être utilisée dans la pratique clinique de routine. Le diagnostic d'HPTS repose actuellement sur le dosage de la parathormone (PTH). Selon les recommandations KDOQI (Kidney Dialysis Outcome Initiative) de 2003, les valeurs cibles de la PTH chez les patients dialysés étaient entre 150 à 300 pg/mL. Les nouvelles recommandations KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) de 2009 ont assouplis ces valeurs cibles : l'objectif est maintenant que la PTH soit entre deux et neuf fois la normale.(5) Mais, ce dosage de PTH rencontre trois obstacles. Premièrement, il existe plus de dix méthodes de dosages avec de grandes variations de mesure.(5,6) On dénombre trois générations de tests qui ne mesurent pas les mêmes fragments de PTH.(7) De plus, les valeurs normales des différents kits varient du simple à plus du décuple. Deuxièmement, les valeurs normales théoriques ne sont pas les mêmes pour l'ensemble de la population des dialysés. L'impact de nombreux facteurs n'a pas été pris en compte dans l'établissement des normes : absence ou présence d'un déficit en vitamine D,(8) âge, race,(9,10) indice de masse corporel (IMC), ou débit de filtration glomérulaire. Troisièmement, la corrélation entre la biopsie osseuse et le dosage de PTH n'est pas toujours correcte. Une association entre un taux élevé de PTH et un faible turn-over osseux a déjà été rapportée.(11,12)

Le traitement conventionnel de l'HPTS comprend une supplémentation orale ou intraveineuse de vitamine D native ou analogues, une supplémentation calcique et des chélateurs non-calciques du phosphore. L'efficacité de la vitamine D sur le taux de PTH se fait au prix d'une augmentation parallèle de la calcémie et de la phosphorémie par stimulation de l'absorption gastro-intestinale.(13) D'autre part, les chélateurs calciques du phosphore peuvent entraîner une hypercalcémie et les chélateurs non calciques ne sont pas toujours suffisants pour contrôler l'hyperphosphorémie. Par conséquent, peu de patients atteignent les cibles thérapeutiques recommandées.(14,15) Quand le traitement conventionnel est insuffisant, la première alternative est la réalisation d'une parathyroïdectomie. Plusieurs techniques chirurgicales existent : parathyroïdectomie totale ou subtotale, avec ou sans thymectomie, avec ou sans réimplantation. Elle est indiquée en cas de symptômes cliniques graves, si le taux de PTH dépasse 800 pg/mL malgré un traitement par calcitriol ou, si le médecin estime que le patient est exposé à un risque cardio-vasculaire important lié à l'hyperphosphorémie et à l'hypercalcémie.(16) Cette technique permet d'atteindre les cibles pour le phosphore et le calcium. Pour la PTH, les taux peuvent devenir trop bas avec un risque d'ostéopathie adynamique. De plus, le risque de récurrence existe.(17,18) Depuis 2004, la seconde alternative est un traitement par cinacalcet. Il augmente la sensibilité des récepteurs calciques à la calcémie, conduisant à une diminution de la synthèse et de la sécrétion de la PTH. Il améliore le contrôle de la PTH sans augmenter les taux circulants de calcium et de phosphore.(19–21) L'autorisation de mise sur le marché spécifie que le cinacalcet est indiqué dans le traitement de l'HPTS chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et qu'il peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphore et / ou des analogues de la vitamine D selon les besoins.(22–25) La première étude interventionnelle EVOLVE (26) récemment publiée, qui compare un traitement conventionnel seul à un traitement conventionnel avec cinacalcet, n'a pas montré de réduction de la mortalité ou de la survenue d'évènements cardio-vasculaires grâce au cinacalcet. Malgré, d'une part, son efficacité sur la normalisation des valeurs biologiques (la PTH) et, d'autre part l'association entre traitement par cinacalcet et calcifications vasculaires,(27) l'intérêt des calcimimétiques pour des critères de jugements forts tels que la mortalité reste encore discuté. En outre, les études médico-économiques montrent que l'utilisation du cinacalcet a un coût inférieur à celui de la

parathyroïdectomie seulement pour les patients qui bénéficient rapidement d'une transplantation rénale ou qui présentent une contre-indication à la chirurgie.(28,29)

Enfin, dans un contexte de prise en charge thérapeutique peu standardisée, alors que la synthèse récente des études semble montrer que seule l'hyperphosphorémie est associée à un sur-risque de décès, (30) l'indication même d'un traitement pour une élévation de la PTH semble remise en question. Il faut également souligner que la plupart des études sur les patients dialysés en HPTS considèrent que cette population est homogène et qu'une stratégie thérapeutique unique peut être bénéfique pour l'ensemble de la population. Or, la pratique clinique n'est pas en faveur de cette hypothèse. La variabilité de l'HPTS est influencée par de nombreux facteurs : comorbidités, traitements, physiopathologie et histoire de la maladie rénale.(31,32) Aujourd'hui, 50 ans après les débuts de la dialyse, le phénotype de l'HPTS s'est profondément modifié avec les modifications de la population des dialysés. En particulier grâce à la transplantation rénale, les dialysés jeunes présentant des complications ostéo-articulaires sévères ont disparu. Il faut revoir la définition et la signification de l'HPTS.

### **Objectif**

L'objectif de notre étude était d'identifier, parmi des patients dialysés ayant une HPTS nouvellement diagnostiquée, à partir de données cliniques, biologiques et thérapeutiques disponibles pour le clinicien, des sous-groupes présentant un profil commun.

## **PATIENTS ET METHODE**

### **Design de l'étude**

L'Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine (ÉPHÉYL) est une cohorte observationnelle prospective qui s'intéressait à la prescription de calcimimétiques et à la parathyroïdectomie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés qui présentaient une HPTS sévère ( $PTH \geq 500$  pg/ml) incidente. Cette étude concernait les 12 centres de dialyse de la région lorraine, publics ou privés. L'étude a débuté le 1er Décembre 2009 avec une durée d'inclusion de 30 mois.

### **Critères d'inclusion**

Ont été inclus tous les patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale) depuis plus de trois mois dans un des 12 centres de dialyse de Lorraine et qui présentaient pour la première fois un taux de PTH supérieur ou égal à 500 pg/ml à partir de décembre 2009 (patients incidents pour l'HPTS), ou qui recevaient pour la première fois un traitement par cinacalcet, ou qui bénéficiaient d'une parathyroïdectomie pour HPTS. Les autres critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, être inclus dans le registre Rein Lorraine et l'absence de refus de participation à l'étude.

A partir de décembre 2009 et jusqu'à mai 2012, tous les patients dialysés depuis plus de trois mois étaient identifiés à partir du registre REIN et suivis prospectivement. Les patients qui présentaient un des trois critères d'inclusion étaient inclus. La date d'inclusion dans l'étude correspondait à la date de dosage de la PTH ou, à la date de l'initiation du traitement par cinacalcet ou, à la date de la parathyroïdectomie. Lors de la mise en place de l'étude, les praticiens ont été encouragés à adhérer aux recommandations les plus récentes, c'est-à-dire aux KDIGO 2009.(14)

### **Recueil des données**

Les données socio-démographiques ont été recueillies à partir du registre REIN. Elles comprenaient l'âge, le sexe, l'IMC, la méthode de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale), l'ancienneté de dialyse, la néphropathie initiale, les comorbidités (tabagisme, diabète, pathologies cardio-vasculaires,



pathologies respiratoires, cancer et hypertension), et le fait d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale.

L'IMC était décrit sous la forme d'une variable quantitative continue et d'une variable binaire : présence ou absence d'une obésité définie par un seuil de 30 kg/m<sup>2</sup>.

La néphropathie initiale était classée en six groupes : néphropathie diabétique, néphropathie vasculaire, glomérulonéphrite, pyélonéphrite, néphropathies héréditaires et autres/inconnus.

Les pathologies cardio-vasculaires comprenaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, de coronaropathie, de syndrome coronarien aigu, de troubles du rythme, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou d'accident vasculaire cérébral. Les pathologies respiratoires comprenaient des antécédents d'insuffisance respiratoire chronique, d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive. L'hypertension était définie par une tension artérielle diastolique supérieure à 80 mm Hg et /ou une tension artérielle systolique supérieure à 130 mm Hg ou un traitement anti-hypertenseur en cours.

Pour évaluer les symptômes cliniques des patients liés à l'HPTS, nous avons utilisé deux mesures. Premièrement, un auto-questionnaire validé chez les patients dialysés présentant une HPTS (33–35) qui documente les symptômes ressentis par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). Les patients devaient évaluer eux-mêmes leurs symptômes sur une EVA, allant de 0 (pas de symptôme ressenti) à 100 (symptôme le plus extrême ressenti) pour 14 symptômes spécifiques de la maladie (tableau 1). L'EVA utilisée pour faire une mesure quantitative de ces symptômes est appelée le score PAS pour « Parathyroidectomy Assessment of Symptoms ». Le résumé du score PAS est obtenu à partir des médianes de chacun des items. Les résultats du score PAS sont aussi présentés sous forme d'une proportion de patients qui présente au moins un signe clinique côté à plus de zéro. Deuxièmement, les signes cliniques suivants ont été recueillis dans les dossiers médicaux : altération de l'état général, calciphylaxie, douleurs ostéo-articulaires, faiblesse musculaire, fractures, paresthésies, prurit et tétanie. Le patient était considéré comme symptomatique si un de ces symptômes était retrouvé dans son dossier et/ou si l'EVA du score PAS était supérieur à zéro pour l'un des symptômes.

Les données biologiques incluaient : PTH, calcémie, phosphorémie, vitamine D, phosphatases alcalines (PAL), albumine, hémoglobine et calcium ionisé mesuré. Pour le dosage de la PTH, les KDIGO (14) suggèrent de maintenir un taux de PTH entre 2 et 9 fois la norme pour les patients insuffisants rénaux chroniques de stade 5. La PTH était donc décrite à la fois en variable binaire (en dehors ou dans les cibles) et en variable quantitative (nombre de fois la borne supérieure de la valeur normale de PTH). Comme définie par les KDIGO, la calcémie a été analysée en trois classes : hypo-, normo- ou hypercalcémie en utilisant les seuils de 2,1 et 2.6 mmol/L ; la phosphorémie en trois classes hypo-, normo- et hyperphosphorémie en utilisant les seuils de 0,8 et 1,45 mmol/L. Les PAL ont été analysées en deux catégories en utilisant la médiane comme valeur seuil, l'albuminémie en deux classes, hypo- ou normoalbuminémie en utilisant le seuil de 35g/L et l'hémoglobine en trois classes en utilisant 10 et 12g/dL comme valeurs seuils.

Les données collectées sur les traitements concernaient tous les traitements qui agissent sur le métabolisme phospho-calcique. Ils ont été catégorisés en quatre groupes : vitamine D et analogues, supplémentation calcique, chélateurs du phosphore non-calciques et cinacalcet.

La qualité de vie liée à la santé a été mesurée grâce à la version courte française du questionnaire «Kidney Disease Quality of Life» (KDQoL).(36) Cet instrument comprend une partie générique en douze points (SF12) et un module spécifique des patients atteints de maladie rénale en dialyse. Les 12 items de la SF12 - une version plus courte de l'instrument générique SF-36 - peuvent être combinés en deux mesures sommaires : composante physique (PCS12) et composante mentale (MCS12). Ils ont été calculés pour avoir une moyenne de 50 et un écart-type de 10 dans la population générale américaine. Les items spécifiques peuvent être résumés en trois dimensions : symptômes / problèmes (12 items), effets de l'insuffisance rénale sur la vie quotidienne (8 items) et, fardeau de la maladie rénale (4 items).(37,38) Un score est calculé si plus de la moitié des items sont présents. Les scores sont ensuite normalisés de 0 à 100 tels que 0 corresponde à la pire qualité de vie et 100 à la meilleure.

Un formulaire standardisé a été utilisé pour recueillir les données biologiques et les traitements à partir des dossiers médicaux. Un comité de pilotage constitué d'un épidémiologiste et d'un

néphrologue ont passé en revue tous les formulaires et les dossiers médicaux lorsque les données biologiques collectées étaient en dehors des normes internationales. Cette étude a été réalisée conformément à la réglementation française. Dans le cadre du registre REIN, les autorisations de la CNIL et du CCTIRS ont été obtenues pour la région Lorraine (CCTIRS n ° 0428, n ° 904163 CNIL). Une note d'information est disponible dans tous les centres de dialyse, une information individuelle écrite a été remise à chaque patient quand il a débuté la dialyse.

### **Analyse des données**

La première partie comporte les statistiques descriptives des caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques des patients et de leurs traitements. Les variables catégorielles étaient décrites par des proportions, les variables continues par la moyenne plus ou moins l'écart type, excepté les variables issues du questionnaire PAS qui étaient décrites sous forme de médiane.

La deuxième partie a consisté à déterminer un profil clinique, biologique et thérapeutique des patients dialysés atteints d'HPTS, en utilisant une analyse des correspondances multiples (ACM) et une classification ascendante hiérarchique. Les paramètres, tous binaires (2 modalités), rentrés dans le modèle étaient les suivants : des paramètres biologiques -PTH, calcémie, phosphorémie, PAL- des paramètres thérapeutiques -traitements par vitamine D, calcium, chélateurs du phosphore, cinacalcet- et des paramètres cliniques -présence de symptômes cliniques de l'HPTS. L'ACM a été effectuée pour construire les composants principaux, ou axes, résumant le mieux les données.(39) Cette méthode génère un ensemble de coordonnées résumant les modalités de chacune des variables et permet ainsi de déterminer des associations entre les patients et les modalités des paramètres. Chaque composante principale était interprétée en fonction de la part de contribution de chaque modalité à la variance des axes. La contribution d'une variable était considérée comme significative quand la contribution moyenne était supérieure à  $1 / p$  (où  $p$  était le nombre total de catégories de variables). Enfin, les représentations graphiques des modalités de chacun des paramètres ont été construites en utilisant les composants principaux dans une série de graphiques bidimensionnels. Une classification ascendante

hiérarchique, qui est une technique typologique, a ensuite été utilisée pour déterminer le nombre de groupes de patients à partir des coordonnées des composantes principales retenues par l'ACM synthétisant les 9 paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques. Des tests du  $\chi^2$  ont été utilisés, pour déterminer quels paramètres ont été le plus déterminant pour former les groupes correspondant à des profils distincts de patients.

Toutes les analyses ont été réalisées avec la version du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C.)

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques des patients**

A partir du registre REIN, sur la période d'inclusion, 2137 patients dialysés en Lorraine depuis plus de 3 mois avaient une PTH < 500 pg/mL. Parmi eux, 305 patients ont été inclus : 44 pour la prescription de cinacalcet (14%), 261 patients pour un taux incident de PTH > 500pg/mL (85.6%) et aucun pour une parathyroïdectomie de première intention. Le diagramme de flux, avec les critères de non-inclusion, est présenté figure 1.

Le tableau 2 décrit les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques et les traitements du métabolisme phospho-calcique de l'ensemble de l'échantillon et selon leurs critères d'inclusion. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des groupes selon leur critère d'inclusion : PTH > 500 pg/mL ou prescription de cinacalcet.

Concernant le dosage de la PTH, la moyenne est de  $619 \pm 226$  pg/mL, et la médiane est de 560 pg/mL. Malgré ces chiffres de PTH, 64% des patients sont dans les cibles des KDIGO. Comme on peut le voir sur la figure 2, 60% des patients de notre échantillon ont une PTH huit à neuf fois supérieure à la normale supérieure. Par ailleurs, quatre techniques différentes de dosages ont été utilisées : 48% chimiluminescence, 23% électrochimiluminescence, 11% immunoenzymologie et 16% immunoluminescence ; chaque technique est utilisée par plusieurs laboratoires avec des normes différentes. Dans EPHEYL, on comptabilise 10 valeurs différentes de normes supérieures de la PTH allant de 38,8 à 638 pg/mL.

Parmi les 44 patients traités par cinacalcet, 36 étaient dans les cibles de PTH des KDIGO avant de débiter ce traitement. A 3 mois de l'inclusion, 19 d'entre eux, soit 43% n'ont plus de traitement par cinacalcet.

### **Analyse typologique**

La classification ascendante hiérarchique distingue quatre groupes de patients ayant un profil d'HPTS similaire, représentés par la figure 3. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 3. La

validité de cette méthode est mesurée par le «cubic clustering criterion», critère de qualité du modèle qui était de 14, supérieur à 2, seuil qui témoigne d'une classification satisfaisante.

Nous avons dénommé chacun des groupes en fonction de leurs caractéristiques principales statistiquement différentes d'un groupe à l'autre :

- Le groupe 1 comprend les patients **hyperphosphorémiques normocalcémiques** (37%, N=113) :
  - 65 ans de moyenne d'âge
  - Avec une ancienneté de dialyse de 27 mois
  - Hyperphosphorémie dans 81% des cas
  - Normocalcémie dans 71% des cas
  - Seuls 51% sont dans les cibles de la PTH
  - Présence de signes cliniques ressentis par le patient plus fréquente que les autres groupes (55%)
  
- Le groupe 2 comprend les patients **hyperphosphorémiques hypocalcémiques** malgré un traitement médicamenteux présent chez une grande majorité des patients (24%, N=73) :
  - 66 ans de moyenne d'âge
  - Avec une ancienneté de dialyse la moins longue : 19 mois
  - Hyperphosphorémie dans 96% des cas
  - Hypocalcémie dans 71% des cas
  - 60% sont dans les cibles de la PTH
  - Présence de signes cliniques ressentis par le patient dans 45% des cas

- Le groupe 3 comprend les patients **normophosphorémiques, normocalcémiques** avec une faible proportion des patients bénéficiant d'un traitement du métabolisme phospho-calcique (25%, N=75) :
  - Patients plus âgés : 72 ans de moyenne d'âge
  - Avec l'ancienneté de dialyse la plus longue : 38 mois
  - Normophosphorémie dans 75% des cas
  - Normocalcémie dans 73% des cas
  - 69% sont dans les cibles de la PTH
  - Présence de signes cliniques ressentis par le patient dans 37% des cas
  
- Le groupe 4 comprend les patients inclus pour un traitement par **cinacalcet** qui forment un groupe à part (14%, N=43) :
  - 63 ans de moyenne d'âge
  - Avec une ancienneté de dialyse de 24 mois
  - Hyperphosphorémie dans 67% des cas
  - Hypocalcémie dans 42% des cas
  - 86% sont dans les cibles de la PTH
  - Présence de signes cliniques ressentis par le patient dans 33% des cas

Les caractéristiques, non utilisées dans le modèle, qui sont statistiquement différentes entre les quatre groupes sont les suivantes : l'âge ( $p=0,008$ ), l'ancienneté de dialyse ( $p=0,007$ ), l'hémoglobine ( $p=0,046$ ). Il y a également une tendance à avoir une différence entre les groupes pour les comorbidités mais cette différence n'est pas significative : pathologies cardio-vasculaires ( $p=0,090$ ), diabète ( $p=0,069$ ) et obésité ( $p=0,091$ ).

## DISCUSSION

A notre connaissance, EPHEYL est la première cohorte de patients dialysés qui présentent une HPTS incidente définie soit par un taux de PTH élevé, soit par la nécessité de prescrire un traitement par calcimimétiques. L'intérêt d'une population incidente permet de mieux caractériser celle-ci et d'éviter des biais tels que le biais d'incidence/prévalence. (40) Notre approche méthodologique originale, l'ACM suivie d'une classification ascendante hiérarchique, nous a permis d'identifier quatre groupes distincts de patients homogènes à partir de données cliniques, biologiques et thérapeutiques disponibles en routine par le praticien. Ces quatre groupes sont constitués de patients qui ont des points communs quant à leur histoire médicale et leurs antécédents thérapeutiques. Ils pourraient également avoir des caractéristiques communes sur le plan osseux -faute de biopsie osseuse nous ne pouvons le confirmer- et sur le plan cardio-vasculaire. Le suivi de ces groupes nous apportera certainement des réponses.

Les caractéristiques socio-démographiques de nos patients sont comparables aux données de la littérature européenne.(41,42) Notre échantillon a plus fréquemment un diabète et un IMC supérieur aux moyennes retrouvées dans ces études. Cette différence peut s'expliquer par la fréquence plus importante de l'obésité et du diabète dans la population générale de Lorraine par rapport aux autres régions de France (43) et aux pays étrangers. Par contre, la proportion d'antécédents d'évènements cardio-vasculaires est plus importante dans la littérature (environ 80% dans l'étude COSMOS(41) contre 50% dans notre étude). Ceci s'explique probablement par le fait que les antécédents d'évènements cardio-vasculaires ont été recueillis à la mise en dialyse dans notre étude et non au moment du diagnostic d'HPTS sévère. La proportion quant à elle de néphropathies d'origine diabétique ou vasculaire est similaire.

Pour le clinicien, l'appréciation des symptômes ressentis par le patient dans l'HPTS est complexe. En effet, il ne s'agit pas de symptômes spécifiques. Ils peuvent également être retrouvés dans l'insuffisance rénale chronique. Le questionnaire de Pasiëka a été utilisé dans plusieurs études sur l'hyperparathyroïdie primaire (44,45) ou secondaire. (33–35) Il permet de décrire les principaux



symptômes et de les quantifier par rapport à la médiane. Dans EPHEYL, un patient sur deux souffre d'au moins un symptôme. Les symptômes principaux sont les suivants : la soif, la sensation de faiblesse, la fatigue et les douleurs articulaires.

Sur le plan biologique, le choix du seuil de 500 pg/mL pour la PTH permet de se concentrer sur la population de patients en HPTS sans ostéopathie adynamique.(10) Par ailleurs, on remarque que peu de patients atteignent les cibles de la phosphorémie (29%). La proportion de ces patients est également faible dans la littérature (41) même quand les patients ne présentent pas une HPTS sévère. Ce constat peut remettre en question les cibles de KDIGO qui sont des cibles idéales difficilement atteignables. D'autre part, dans notre population de patients incidents pour l'HPTS, on observe que les PAL ne sont pas très élevées, témoignant probablement d'un faible retentissement osseux. De plus aucun patient ne présente une hypercalcémie. A priori il n'y a encore aucune HPTS tertiaire ou autonomisée, ce qui est différent des études de patients prévalents pour l'HPTS.(31) En outre, dans EPHEYL, seuls 209 patients, soit 69% de l'échantillon ont eu un dosage récent de la vitamine D. Le non-respect des recommandations quant à la fréquence des dosages des marqueurs biologiques de l'HPTS est également décrit dans la littérature.(15)

Notre étude souligne également les nombreux problèmes liés au dosage de la PTH. Quatre techniques de laboratoire différentes sont utilisées mais les normes de la PTH varient de 38 à 638 pg/mL, et la norme supérieure de la PTH peut prendre au total dix valeurs différentes. Or cette valeur de PTH est primordiale et guide la prise en charge thérapeutique. Dans la littérature, on sait que la PTH d'un même patient ne sera pas la même selon le kit utilisé. (5) Dans la pratique, un patient sain peut donc être considéré à tort en HPTS ou *vice versa*.

Concernant la qualité de vie, on sait que l'HPTS augmente les symptômes de type douleur, et aggrave la dimension à composante physique.(46) Les scores retrouvés de la qualité de vie liée à la santé par l'intermédiaire du KDQoL sont comparables à ceux de la littérature au niveau de la dimension à composante physique, des symptômes, du fardeau ou de l'effet de la maladie. (36,47,48) Les données correspondant à la dimension à composante mentale sont plus variables selon les études.

Concernant les traitements, une grande proportion de notre échantillon reçoit un ou plusieurs traitements pour réguler le métabolisme phospho-calcique : chélateurs non calciques chez 60% des patients, supplémentation calcique chez 70% des patients ou encore vitamine D chez 64% des patients, chiffres comparables à ceux de la littérature. (3,49,50)

Dans la littérature, peu de patients bénéficient d'une parathyroïdectomie en première intention. Aucun patient dans notre cohorte n'a été inclus pour ce motif. La fréquence de la parathyroïdectomie semble inférieure à la fréquence retrouvée dans les grandes cohortes européennes mais l'arrivée du cinacalcet a modifié les pratiques et ces cohortes décrivaient la situation au tout début de la mise sur le marché de ces nouveaux traitements.(41,51)

Historiquement, l'indication de la parathyroïdectomie dans le cadre de l'HPTS était limitée : seuls les patients symptomatiques ou ayant une PTH très élevée, au-delà de 1000 pg/mL, bénéficiaient de la chirurgie. Les calcimimétiques, initialement décrits comme une alternative à la parathyroïdectomie, sont souvent prescrits avec des indications plus larges : chez des patients peu symptomatiques dont la PTH dépasse 300 pg/mL. C'est le cas dans notre étude. En effet, 82% des patients à qui a été prescrit du cinacalcet ont une PTH qui est encore dans les cibles des KDIGO, applicables sur la période de notre étude. La prescription de ce traitement s'appuie sur des études qui laissent supposer que le cinacalcet confère une protection vis-à-vis des pathologies cardio-vasculaires et diminue le risque de fractures. (19,52) Récemment, l'essai clinique prospectif EVOLVE (26) n'a pu démontrer le rôle des calcimimétiques sur la diminution de la mortalité ou des évènements cardio-vasculaires. Ces résultats négatifs sont notamment expliqués par le fait que 23% des patients du groupe cinacalcet et 11% du groupe placebo ont été traités par du cinacalcet commercial, ce qui a faussé les résultats. Notre étude confirme cette prescription parfois insuffisamment étayée puisque 43% des patients traités par cinacalcet n'ont plus ce traitement 3 mois après.

Notre étude met en évidence quatre groupes différents de patients. Le groupe 3 (**normophosphorémique, normocalcémique**) est composé de patients avec un niveau moyen de PTH élevé (635 pg/mL) dont une majorité (69%) est dans les cibles avec des niveaux de calcémie et de

phosphorémie corrects. La proportion de patients sous traitement médicamenteux est faible (24% sous vitamine D, 35% sous supplémentation calcique et 25% sous chélateurs non calciques du phosphore). Ce groupe est composé de patients plus âgés (moyenne d'âge de 72 ans), en dialyse depuis longtemps (38 mois). Aucun des patients ne présente d'hypophosphorémie et l'albuminémie n'est pas différente de celle des autres groupes ( $p=0,396$ ). Il n'y a probablement pas d'os adynamique dans cette population malgré l'âge élevé. Malgré un taux de PTH qui peut paraître élevé au premier abord et qui peut impressionner le clinicien, les patients semblent avoir, par ailleurs, un état clinique favorable. La sévérité potentielle de l'HPTS doit être ajustée à l'aune d'un risque de morbi-mortalité qui paraît faible. On pourrait supposer que ce groupe de patients n'a pas besoin d'une prise en charge médicamenteuse plus importante. Par comparaison, le groupe 2 (**hyperphosphorémique hypocalcémique**) est quant à lui mal équilibré. Certes, une grande partie des patients ont une PTH dans les cibles (60%) malgré un taux moyen élevé (630 pg/mL), mais ils présentent quasiment tous une hypocalcémie (81%) et une hyperphosphorémie (96%) malgré un traitement médicamenteux important chez une majorité des patients (84% sous vitamine D, 93% sous supplémentation calcique et 95% sous chélateurs non calciques du phosphore). Ces patients semblent être les plus à risque sur le plan des complications osseuses et cardio-vasculaires,(1–3,53) notamment par l'intermédiaire de l'hyperphosphorémie. Ils ont d'ailleurs la proportion de pathologies cardio-vasculaires (62%), de diabète (55%) et d'obésité (42%) la plus importante par rapport aux autres groupes même si la différence n'est pas statistiquement significative. Le groupe 1 (**hyperphosphorémique normocalcémique**) semble intermédiaire avec des patients hyperphosphorémiques sans hypocalcémie avec un taux de PTH élevé mais moins souvent compris dans les cibles (50%). Une grande proportion des patients de ce groupe bénéficie d'un traitement médicamenteux en vue de diminuer la phosphorémie (68% de calcium et 58% de chélateurs non calciques). Ils semblent exposés aux risques cardio-vasculaires par le biais de l'hyperphosphorémie non contrôlée. Enfin, le groupe 4 (**cinacalcet**) est à part. Leur PTH est en majorité dans les cibles avant la prescription de cinacalcet (86%). Pour autant ils présentent souvent une hypocalcémie (45%) et surtout une hyperphosphorémie (67%). Le traitement conventionnel mis en place avant de débiter le cinacalcet est déjà important (77% sous vitamine D, 86% sous supplémentation calcique et 65% sous chélateurs non-calciques du phosphore).

La classification met en exergue deux points. La première déduction est que les patients dialysés avec une HPTS sévère de découverte récente n'ont pas tous le même profil, le même phénotype et n'ont pas les mêmes facteurs de risques liés à leur pathologie. Il paraît évident qu'une PTH élevée isolée sans autre anomalie du métabolisme phospho-calcique ne présentera pas autant de complications cardiovasculaires. Une complication telle que l'HPTS ne peut être résumée par une simple valeur biologique. Deuxièmement, il se dessine plusieurs stratégies thérapeutiques. Certaines ont déjà été exposées dans la littérature (32) sans montrer de supériorité l'une par rapport à l'autre : traitement avec de la vitamine D associé à des chélateurs du phosphore non calciques ou traitement avec du cinacalcet et des chélateurs calciques du phosphore. Cette situation montre la complexité du traitement de l'HPTS.

Notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude observationnelle. Elle permet de décrire les pratiques sans l'effet d'une intervention et nous place en situation réelle. La dernière étude interventionnelle sur ce sujet ne permettait pas de répondre aux questions complexes posées sur la prise en charge des patients dialysés en HPTS. En effet les traitements utilisés pour la prise de l'HPTS étant ancrés dans la pratique courante, il est difficile d'éviter leur prescription même dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.(54) Deuxièmement, nous ne nous intéressons pour le moment qu'aux données à l'inclusion. Or on sait qu'un des principaux éléments pour caractériser une HPTS est l'évolution dans le temps. Ce point pourra être exploité dès la fin du suivi de la cohorte EPHEYL. Troisièmement, les patients ont été inclus en partie pour une PTH > 500pg/mL alors que les nouvelles recommandations KDIGO ne parlent plus de valeur absolue de PTH mais de nombre de fois la borne supérieure de la valeur normale. Lors de l'élaboration et du démarrage du protocole, les recommandations KDIGO n'étaient pas entrées en vigueur. C'est pourquoi les résultats de PTH ont été présentés sous différentes formes. Enfin, l'interprétation des symptômes cliniques par l'intermédiaire du questionnaire PAS est limitée du fait de la difficulté rencontrée à recueillir ces éléments par questionnaire autoadministré.

Notre étude a donc permis d'identifier quatre profils significativement différents de patients dialysés chez lesquels une HPTS vient d'être diagnostiquée à partir des données cliniques, biologiques et thérapeutiques disponibles en routine. Cette classification relativise la place de la PTH dans le

pronostic des patients, en termes de morbi-mortalité. Notre approche méthodologique originale apporte un éclairage nouveau et proche de la pratique clinique quotidienne. Ces patients vont maintenant être suivis sur deux ans pour déterminer si le phénotype de leur HPTS est associé à une meilleure obtention des cibles KDIGO ou à la survenue d'évènement cardio-vasculaires.

### **Remerciements**

Les auteurs tiennent à remercier les patients, les néphrologues et les directeurs des hôpitaux ayant participé à l'étude. EPHEYL est soutenu par une subvention du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC 2008) du ministère français de la Santé, ainsi que par une allocation de l'Agence de la Biomédecine (2008).

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* avr 1998;31(4):607-617.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* août 2004;15(8):2208-2218.
3. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* sept 2008;52(3):519-530.
4. Kumata C, Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Nakazawa A, Kondo F, et al. Involvement of alpha-klotho and fibroblast growth factor receptor in the development of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Nephrol.* 2010;31(3):230-238.
5. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert A-C, Carlisi A, Chapelle J-P, et al. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol. Dial. Transplant.* mai 2012;27(5):1950-1956.
6. Souberbielle J-C, Boutten A, Carlier M-C, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int.* juill 2006;70(2):345-350.
7. Souberbielle J-CP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney International.* 2010;77(2):93-100.
8. Souberbielle J-C, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann. Endocrinol. (Paris).* juin 2012;73(3):165-169.
9. Ennis J, Worcester E, Coe F. Contribution of calcium, phosphorus and 25-hydroxyvitamin D to the excessive severity of secondary hyperparathyroidism in African-Americans with CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* juill 2012;27(7):2847-2853.
10. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere M-C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J. Bone Miner. Res.* juin 2011;26(6):1368-1376.

11. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin. Nephrol.* avr 2005;63(4):284-289.
12. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RMA, Neves KR, Canziani MEF, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* mars 2008;73(6):771-777.
13. Brickman AS, Hartenbower DL, Norman AW, Coburn JW. Actions of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on mineral metabolism in man. I. Effects on net absorption of phosphorus. *Am. J. Clin. Nutr.* juill 1977;30(7):1064-1069.
14. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* août 2009;(113):S1-130.
15. Thilly N, Boini S, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Chronic kidney disease: appropriateness of therapeutic management and associated factors in the AVENIR study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2009;15(1):121-8.
16. Ureña Torres P. What are the actual indications for a surgical parathyroidectomy? *Nephrol. Ther.* déc 2005;1 Suppl 4:S342-350.
17. Mazzaferro S, Pasquali M, Farcomeni A, Vestri AR, Filippini A, Romani AM, et al. Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQI ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* juill 2008;23(7):2319-2323.
18. Kovacevic B, Ignjatovic M, Zivaljevic V, Cuk V, Scepanovic M, Petrovic Z, et al. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI<sup>TM</sup> and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* mars 2012;397(3):413-420.
19. Strippoli GFM, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am. J. Kidney Dis.* mai 2006;47(5):715-726.
20. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, Von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2008;3(1):36-45.

21. Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, Gu Y, et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e48070.
22. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* mars 2003;14(3):575-583.
23. Block GA, Martin KJ, De Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 8 avr 2004;350(15):1516-1525.
24. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* mars 2005;16(3):800-807.
25. Ureña Torres PA, Chanard J. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis recipients. *N. Engl. J. Med.* 8 juill 2004;351(2):188-189; author reply 188-189.
26. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N. Engl. J. Med.* 3 nov 2012;
27. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* avr 2011;26(4):1327-1339.
28. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am. J. Kidney Dis.* août 2012;60(2):262-271.
29. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, Yuan CM, Neff RT, Sawyers ES, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am. J. Kidney Dis.* juin 2007;49(6):801-813.
30. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 16 mars 2011;305(11):1119-1127.



31. Jean G, Souberbielle J-C, Lorriaux C, Mayor B, Hurot J-M, Deleaval P, et al. Clinical and biological forms of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Nephrol. Ther.* févr 2012;8(1):35-40.
32. Martin KJ, González EA. Long-term management of CKD-mineral and bone disorder. *Am. J. Kidney Dis.* août 2012;60(2):308-315.
33. Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* juin 1998;22(6):513-518; discussion 518-519.
34. Pasieka JL, Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery.* oct 2000;128(4):531-539.
35. Pasieka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* août 2002;26(8):942-949.
36. Boini S, Leplege A, Loos Ayav C, Français P, Ecosse E, Briançon S. [Measuring quality of life in end-stage renal disease. Transcultural adaptation and validation of the specific Kidney Disease Quality of Life questionnaire]. *Nephrol. Ther.* oct 2007;3(6):372-383.
37. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* nov 1998;51(11):1171-1178.
38. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res.* oct 1994;3(5):329-338.
39. Lebart L, Morineau A, Warwick K. M.(1984), *Multivariate descriptive statistical analysis: Correspondence analysis and related techniques for large matrices.* Wiley, New York;
40. Neyman J. Statistics; servant of all sciences. *Science.* 2 sept 1955;122(3166):401-406.
41. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos W-J, Covic A, Ferreira A, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19 nov 2012;
42. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* janv 2004;19(1):108-120.

43. Rapport REIN 2010. *Nephrol. Ther.* sept 2012;8 supplement 1.
44. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg.* janv 2012;36(1):55-60.
45. Pasiaka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery.* déc 2009;146(6):1006-1013.
46. Malindretos P, Sarafidis P, Lazaridis A, Nikolaidis P. A study of the association of higher parathormone levels with health-related quality of life in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* mars 2012;77(3):196-203.
47. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* oct 2005;68(4):1793-1800.
48. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery.* févr 2007;141(2):153-159; discussion 159-160.
49. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* nov 2005;46(5):925-932.
50. Mazzaferro S, Brancaccio D, Messa P, Andreucci VE, Bellinghieri G, Bigazzi R, et al. Management of secondary hyperparathyroidism in Italy: results of the Italian FARO survey. *Journal of Nephrology.* 23 déc 2010;(Vol. 24 - Issue 2 (March-April 2011)):225-235.
51. Pelletier S, Roth H, Bouchet J-L, Drueke T, London G, Fouque D. Mineral and bone disease pattern in elderly haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9 janv 2010;25(9):3062-3070.
52. Garside R, Pitt M, Anderson R, Mealing S, Roome C, Snaith A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* mai 2007;11(18):iii, xi-xiii, 1-167.

53. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* juin 2011;26(6):1938-1947.
54. Perkovic V, Neal B. Trials in Kidney Disease - Time to EVOLVE. *N. Engl. J. Med.* 3 nov 2012;

## TABLEAUX

**Tableau 1.** Symptômes spécifiques de l'hyperparathyroïdie secondaire étudiés par l'auto-questionnaire PAS (Parathyroidectomy Assessment of Symptoms)

---

Items du questionnaire PAS
1. Douleurs osseuses
2. Sensation de fatigue pour des efforts peu importants
3. Changement de l'humeur
4. Dépression
5. Douleurs abdominales
6. Sensation de faiblesse
7. Irritabilité
8. Douleurs dans les articulations
9. Manque de mémoire
10. Difficultés pour se mettre debout
11. Céphalées
12. Peau sèche
13. Soif
14. Prurit

---

**Tableau 2.** Description des caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques et des traitements des patients selon le critère d'inclusion

Caractéristiques des patients	Total N=305		Cinacalcet N=44 (14,4%)		PTH > 500 pg/mL N=261 (85,6%)		p
	N	% / m ± ET	N	% / m ± ET	N	% / m ± ET	
Âge, ans (m ± ET)	305	66,6 ± 15,3	44	63,3 ± 14,2	261	67,1 ± 15,4	0,122
Sexe masculin (%)	305	60	44	71	261	58	0,126
IMC, kg/m <sup>2</sup> (m ± ET)	301	28,6 ± 6,9	44	28,3 ± 6,3	257	28,7 ± 7,1	0,697
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	301	33,8	44	29,5	257	34,5	0,522
Méthode de dialyse (%)	304		44		261		0,340
Hémodialyse		91,8		95,5		91,2	
Dialyse péritonéale		8,2		4,5		8,8	
Ancienneté de dialyse, mois (m ± ET)	305	27,5 ± 34,5	44	23,1 ± 24,5	261	28,3 ± 35,9	0,362
Inscription sur liste de greffe (%)	300		44		256		0,636
Oui		8,3		11,4		7,9	
Non		91,7		88,6		92,1	
Néphropathie initiale (%)	300		43		257		0,211
Néphropathie diabétique		16,0		23,3		14,8	
Néphropathie vasculaire		16,3		20,9		15,6	
Glomérulonéphrite		10		11,6		9,7	
Pyélonéphrite		4,7		7,0		4,3	
Néphropathie héréditaire		7,7		11,6		7,0	
Autres / inconnus		45,3		36,2		48,7	
Comorbidités (%)	305		44		261		
Pathologies cardio-vasculaires		49,5		45,5		50,2	0,561
Diabète		44,9		31,8		47,1	0,590
Pathologies respiratoires		11,5		15,9		10,7	0,319
Cancer		13,1		6,8		14,2	0,181
Hypertension artérielle		85,9		88,6		85,4	0,573
Tabagisme		13,4		13,6		13,4	0,675
Signes cliniques	305		44		261		
Dans les dossiers médicaux (%)		27,2		31,8		26,4	0,458
Par les questionnaire PAS (%)		44,9		31,8		47,1	0,059
Douleurs osseuses (médiane)	125	17	12	6	110	21	0,317
Sensation de fatigue (médiane)	131	47	13	50	115	46	0,054
Changement de l'humeur (médiane)	124	23	13	20	108	23	0,216
Dépression (médiane)	123	6	12	6	108	6	0,184
Douleurs abdominales (médiane)	124	12	11	4	110	13	0,055
Sensation de faiblesse (médiane)	126	48	12	23	111	49	0,067
Irritabilité (médiane)	123	20	12	21	108	20	0,081
Douleurs articulaires (médiane)	128	40	13	52	112	39	0,130
Manque de mémoire (médiane)	126	12	14	12	109	12	0,317
Difficultés pour se mettre debout (médiane)	121	18	10	6	108	20	0,020
Céphalées (médiane)	115	5	11	13	101	5	0,372
Peau sèche (médiane)	122	35	13	49	106	30	0,325
Soif (médiane)	121	51	13	51	105	51	0,265
Prurit (médiane)	122	20	12	49	107	16	0,302
Patients symptomatiques (%)	122	58	12	52,3	107	59	0,402

ET : Ecart-type ; KDQoL : Kidney Disease Quality of Life ; IMC : Indice de masse corporelle ; PAS : Parathyroidectomy

Assessment of Symptoms ; PTH : Parathormone

**Tableau 2 suite.** Description des caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques et des traitements des patients selon le critère d'inclusion

Caractéristiques des patients	Total N=305		Cinacalct N=44 (14,4%)		PTH > 500 pg/mL N=261 (85,6%)		p
	N	% / m ± ET	N	% / m ± ET	N	% / m ± ET	
<b>Biologie</b>							
PTH, pg/mL (m ± ET)	305	619 ± 226	44	468 ± 262	261	644 ± 210	<0,0001
PTH dans les cibles KDIGO 2-9 (%)	305	64,3	44	81,8	261	61,3	0,009
Calcémie, mg/L (m ± ET)	305	87,0 ± 7,1	44	81,8 ± 7,1	261	87,1 ± 7,2	0,681
Calcémie, mg/L (%)	305		44		261		0,935
=< 84		42,6		43,2		42,5	
84-104		57,4		56,8		57,5	
> 104		0		0		0	
Phosphorémie, mg/L (m ± ET)	305	54,4 ± 16,5	44	50,9 ± 17,6	261	55,0 ± 16,3	0,129
Phosphorémie, mg/L (%)	305		44		261		0,675
<25		2,6		2,3		2,7	
25-45		28,6		34,1		27,6	
>45		68,9		63,6		69,7	
Phosphatases alcalines, UI/L (m ± ET)	299	103,4 ± 56,9	43	124,3 ± 97,0	256	99,9 ± 46,3	0,009
Bicarbonatémie, mmol/L (m ± ET)	303	22,2 ± 3,4	44	22,4 ± 2,8	258	22,1 ± 3,5	0,618
Albuminémie, g/L (m ± ET)	291	36,3 ± 4,6	42	36,7 ± 4,1	249	36,2 ± 4,6	0,504
Hémoglobine, g/dL (m ± ET)	279	10,3 ± 1,6	44	10,6 ± 1,5	235	10,3 ± 1,6	0,245
Vitamine D, ng/mL (m ± ET)	209	19,2 ± 13,5	31	15,8 ± 10,4	178	19,7 ± 13,9	0,138
Calcium ionisé, mmol/L (m ± ET)	58	1,1 ± 0,2	3	0,9 ± 0,8	55	1,1 ± 0,1	0,031
<b>Traitement (%)</b>	305		44		261		
Vitamine D		63,9		72,7		62,5	0,189
Calcium		68,9		81,8		66,7	0,045
Chélateurs du phosphore		59,3		61,4		59,0	0,768
Cinacalct à l'inclusion		14,4		100		0	<0,0001
Cinacalct à 3 mois		27,2		56,8		22,2	<0,0001
<b>HRQoL (m ± ET)</b>							
Dimensions à composante physique	145	39,5 ± 6,0	15	42,1 ± 7,8	130	39,2 ± 5,7	0,076
Dimensions à composante mentale	145	45,4 ± 7,9	15	43,2 ± 6,8	130	45,6 ± 8,0	0,268
Symptômes/problèmes	162	71,4 ± 15,9	15	75,7 ± 15,2	147	71,0 ± 16,0	0,276
Fardeau	161	41,9 ± 23,8	15	52,1 ± 23,0	146	40,9 ± 23,7	0,082
Effets	169	61,0 ± 21,3	17	55,5 ± 24,7	152	61,6 ± 20,9	0,264

ET : Ecart-type ; KDQoL : Kidney Disease Quality of Life ; IMC : Indice de masse corporelle ; PAS : Parathyroidectomy Assessment of Symptoms ; PTH : Parathormone

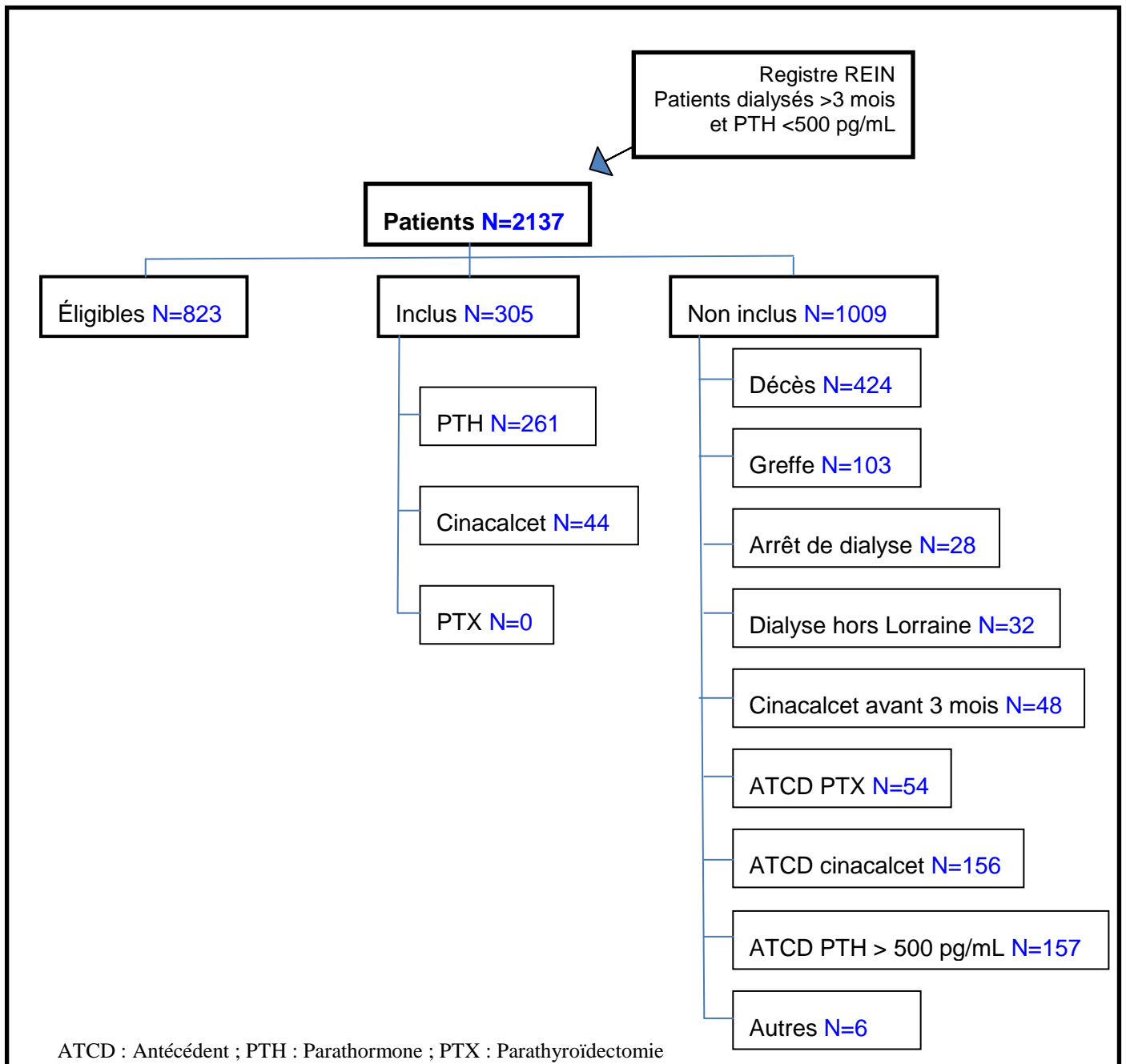
**Tableau 3.** Caractéristiques des patients des 4 groupes de dialysés au moment du diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire sévère

Caractéristiques	GROUPE	GROUPE	GROUPE	GROUPE	p
	1	2	3	4	
	N=113 (37,2%)	N=73 (24%)	N=75 (24,7%)	N=43 (14,1%)	
<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>					
Âge, ans (m ± ET)	65,1 ± 16,8	65,5 ± 14,2	71,6 ± 13,4	63,1 ± 14,5	0,008
Sexe masculin (%)	56	66	55	70	0,217
<b>Dialyse</b>					
Méthode de dialyse (%)					0,330
Hémodialyse	89,4	95,9	90,7	95,3	
Dialyse péritonéale	1,06	4,1	9,3	4,7	
Ancienneté de dialyse, mois (m ± ET)	27 ± 32	19 ± 22	38 ± 48	24 ± 24	0,007
<b>Comorbidités</b>					
Pathologies cardio-vasculaires (%)	47,8	61,6	41,3	46,5	0,086
Diabète (%)	46	55	41	30	0,070
IMC, kg/m <sup>2</sup> (m ± ET)	29 ± 7	30 ± 8	27 ± 6	28 ± 6	0,217
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	37	42	23	30	0,091
<b>Signes cliniques (%)</b>					
Patients symptomatiques	64	55	56	54	0,512
Présence de symptômes cliniques ressentis par le patient (PAS)	55	45	37	33	0,031
<b>Biologie</b>					
PTH, pg/mL (m ± ET)	666 ± 182	630 ± 199	635 ± 233	449 ± 255	<0,0001
PTH, pg/mL (% dans les cibles)	51	66	69	86	0,0004
Calcémie, mg/L (m ± ET)	89 ± 7	82 ± 6	89 ± 6	87 ± 7	<0,0001
Calcémie, mg/L (% d'hypocalcémie)	29	81	27	42	<0,0001
Phosphorémie, mg/L (m ± ET)	58 ± 17	62 ± 13	44 ± 12	52 ± 17	<0,0001
Phosphorémie, mg/L (% d'hyperphosphorémie)	81	96	25	67	<0,0001
Phosphorémie, mg/L (% d'hypophosphorémie)	4	4	0	2	<0,0001
Phosphatases alcalines, UI/L (m ± ET)	100 ± 44	78 ± 29	120 ± 53	123 ± 99	<0,0001
Phosphatases alcalines, UI/L (%<médiane)	50	84	21	53	<0,0001
Albuminémie, g/L (m ± ET)	37 ± 5	36 ± 5	36 ± 5	37 ± 4	0,396
Hémoglobine, g/dL (m ± ET)	10 ± 2	10,4 ± 2	10,6 ± 2	10,6 ± 2	0,046
<b>Traitements</b>					
Vitamine D et analogues	73	84	24	77	<0,0001
Calcium	68	95	35	86	<0,0001
Chélateurs du phosphore non calciques	58	93	25	65	<0,0001
Cinacalcet	0	0	3	98	<0,0001

ET : Ecart-type ; IMC : Indice de masse corporelle ; PAS : Parathyroidectomy Assessment of Symptoms ; PTH : Parathormone

Groupe 1= hyperphosphorémiques normocalcémiques ; Groupe 2= hyperphosphorémiques hypocalcémiques ; Groupe 3= normophosphorémiques normocalcémiques ; Groupe 4= cinacalcet

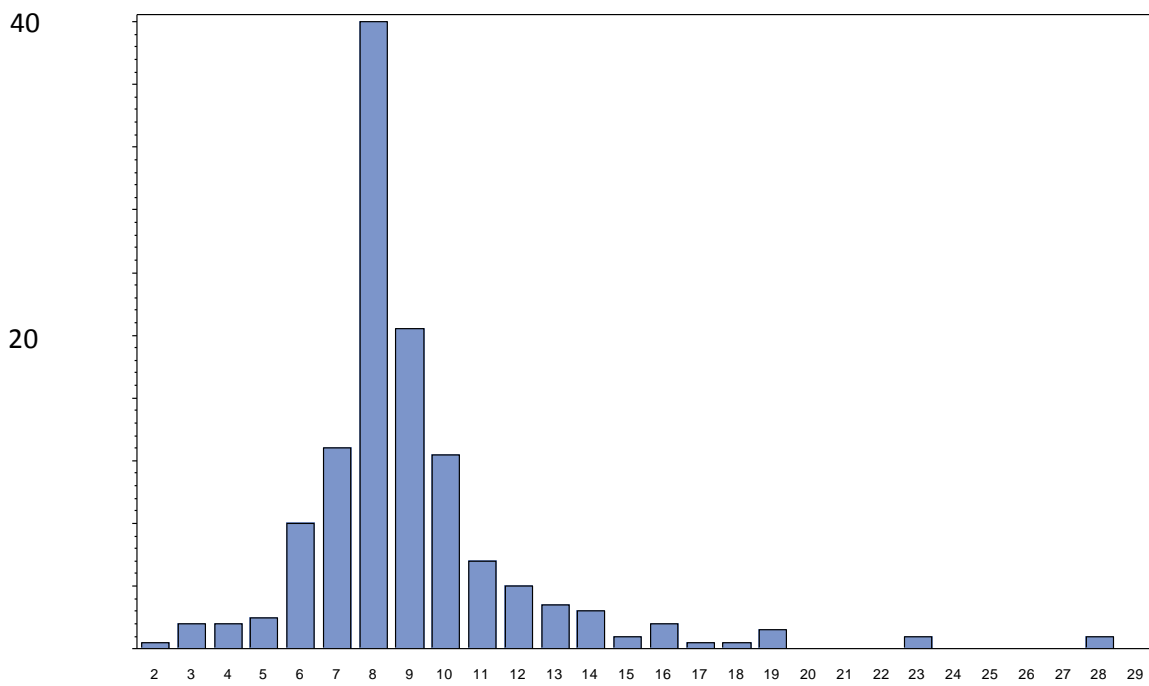
FIGURES



**Figure 1.** Diagramme de flux de l'étude EPHEYL (inclusions de décembre 2009 à mai 2012)

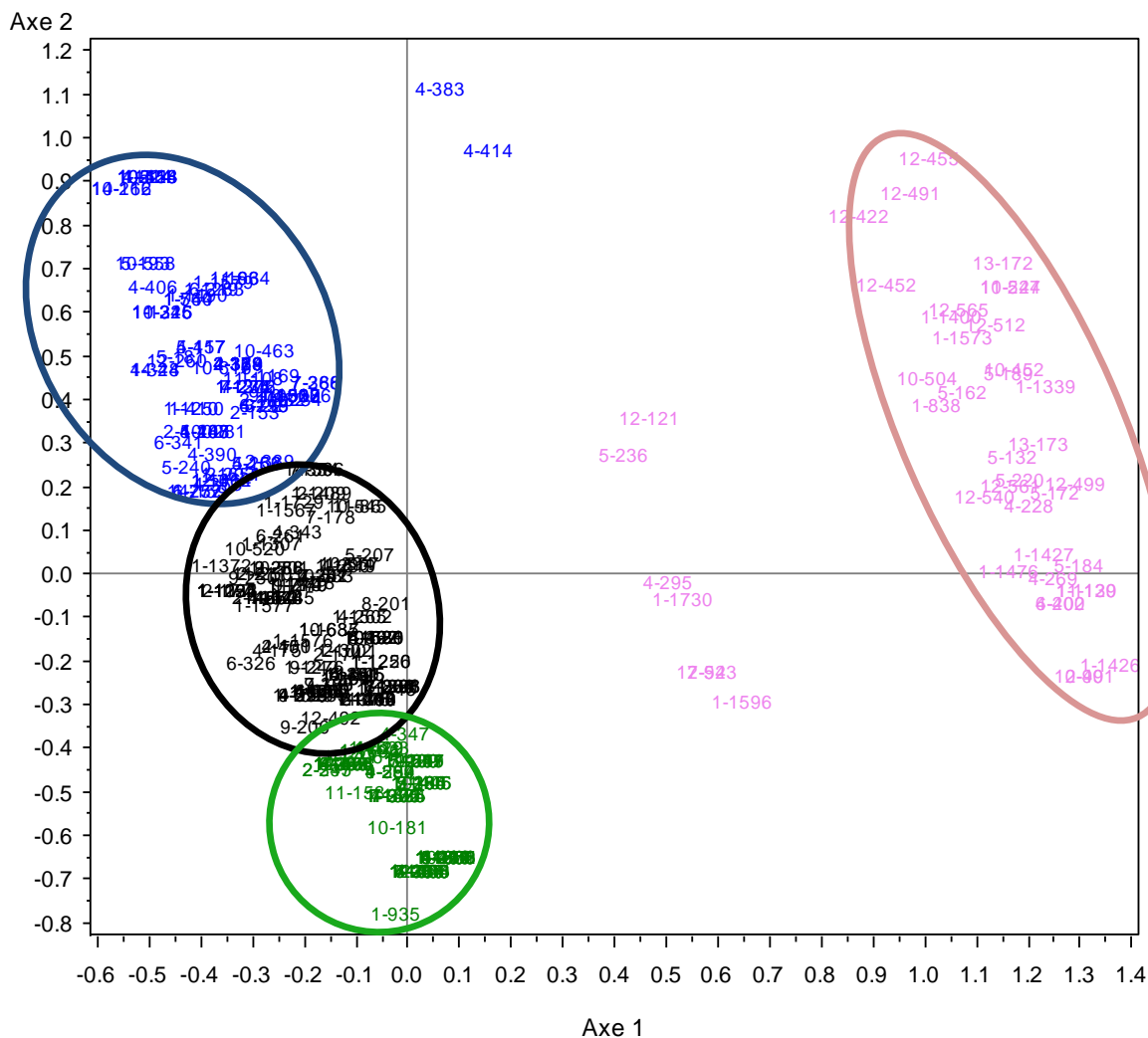


Fréquence (%)



Facteur multiplicatif de la valeur normale  
supérieure de la PTH

**Figure 2.** Diagramme de la répartition de la PTH selon le facteur multiplicatif de la valeur normale supérieure



**Figure 3.** Catégorisation de la population en quatre groupes selon l'analyse des correspondances multiples.

Représentation graphique des patients dialysés avec une hyperparathyroïdie secondaire selon les axes 1 et 2. Les axes 1 et 2 représentent chacun des items spécifiques : l'axe 1 la présence ou l'absence d'un traitement par calcium, la présence ou l'absence d'un traitement par cinacalcet, une PTH inférieure ou supérieure à 500 ; l'axe 2 une phosphorémie normale, une hyperphosphorémie, l'absence ou la présence de chélateurs du phosphore, des phosphatases alcalines élevés ou basses, la présence ou l'absence d'un traitement par vitamine D, la présence ou l'absence d'un traitement par calcium. Chaque patient est représenté par un numéro et une couleur (couleur en fonction du groupe auquel ils appartiennent). Le code couleur était : noir pour le groupe 1 (hyperphosphorémiques normocalcémiques), vert pour le groupe 2 (hyperphosphorémiques hypocalcémiques), bleu pour le groupe 3 (normophosphorémiques normocalcémiques), rose pour le groupe 4 (cinacalcet).

## **Annexes : Protocole EPHEYL**

### **Description de l'étude**

**TITRE :** Étude PHarmacoloÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine (ÉPHÉYL)

### **Contexte et objectifs**

La maladie rénale chronique a des conséquences significatives sur le métabolisme minéral et osseux qui ont été décrites et définies dans une conférence de consensus internationale (Moe, 2006). Il s'agit d'une maladie systémique comportant des anomalies du métabolisme phosphocalcique et vitaminiq ue : vitamine D et parathormone, des modifications de la structure osseuse : remodelage, minéralisation, volume, croissance et solidité, ainsi que des calcifications vasculaires et des tissus mous.

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, différents troubles du remodelage osseux peuvent coexister : le haut remodelage correspondant à l'hyperparathyroïdie avec une ostéite fibreuse, le bas remodelage correspondant à l'ostéomalacie et/ou à l'os adynamique. Contrairement aux stades précoces où le haut remodelage est présent chez 90% des patients, dans l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse (IRCTT) - stade 4 de la classification ANAES 2002, stade 5 de la classification KDIGO (Stengel, 2007) -, l'incidence de l'hyperparathyroïdie secondaire est estimée à 25-40%, celle de l'ostéomalacie à 4-12%, celle de l'os adynamique à 20-40% (Hamdy 1995, Salem 1997, Changsirikulchai 2000, Spasovski 2003, Gal-Moscovici 2005). De plus, compte tenu du vieillissement rapide de la population des dialysés, la fréquence de l'os adynamique devrait augmenter.

Les études observationnelles dans des populations de patients en IRCTT ont montré une association significative entre l'augmentation de la phosphorémie, du produit phosphocalcique, du taux de parathormone et la mortalité (Saleh 2003, Block 2004, Kamycheva 2004, Khan 2007). Ceci justifie une prise en charge thérapeutique spécifique.

Compte tenu de la complexité physiopathologique des anomalies, les approches diététiques et/ou médicamenteuses sont actuellement multiples, adaptables individuellement, non consensuelles (National Kidney Foundation 2003, Young 2005). Elles sont caractérisées par leurs fourchettes thérapeutiques étroites et leurs interactions. Par exemple, le contrôle des apports alimentaires en phosphore nécessite de prendre en compte le risque de dénutrition, en particulier protidique. Autre exemple, les chélateurs calciques du phosphore et la vitamine D peuvent occasionner respectivement une augmentation de la calcémie et de la phosphorémie. De plus, l'obtention de résultats significatifs se heurte aux obstacles suivants :

- variabilité des mesures biologiques selon les techniques et le moment du prélèvement au cours du nycthémère (Souberbielle 2006),
- caractère ambulatoire des interventions par comparaison au traitement par EPO, ce qui limite le contrôle médical de l'administration,
- adhésion du patient qui, fréquemment, ne perçoit pas les enjeux du traitement.

Les recommandations 2003 stipulent que le taux de parathormone vérifié tous les 3 mois doit être compris entre 150 et 300 pg/ml. Lorsque le taux dépasse le seuil de 300 pg/ml, en première intention, les interventions correctrices sont diététiques et/ou médicamenteuses : chélateurs du phosphate et/ou analogues de la vitamine D, modifications de la composition des bains de dialyse. Lorsque ces interventions échouent à maintenir le taux dans les cibles, lorsque le taux dépasse le seuil de 500 pg/ml, et surtout celui de 800 pg/ml, en seconde intention, l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRCTT peut constituer une indication d'une chirurgie parathyroïdienne ou d'un traitement calcimimétique.

Selon les recommandations américaines de 2003 (Urena-Torres 2005), les indications de la chirurgie parathyroïdienne sont :

- 1) Lorsque les signes cliniques, notamment les douleurs musculaires, osseuses et articulaires, la dépression nerveuse, la résistance à l'action de l'EPO, l'insuffisance cardiaque, la déminéralisation osseuse sévère et les signes biologiques s'aggravent en dépit d'un traitement médicale bien conduit.
- 2) Lorsque le traitement oral ou IV par le calcitriol ou ses analogues pendant 8 à 12 semaines s'avère inefficace sur le taux plasmatique de parathormone, souvent > 800 pg/ml, associé ou non à une hypercalcémie et/ou une hyperphosphatémie.
- 3) Lorsque le traitement provoque des augmentations incontrôlées du produit  $\text{Ca} \times \text{Ph}$  ou qu'il expose le patient aux risques, surtout cardio-vasculaires, de l'hyperphosphatémie et de l'hypercalcémie.
- 4) Lorsque les dimensions glandulaires atteignent des valeurs extrêmes : volume > 0,5 cm<sup>3</sup>, diamètre glandulaire > 1 cm.
- 5) Le carcinome parathyroïdien.
- 6) Présence d'une calciphylaxie ou d'une artériopathie urémique calcifiante.

Il faut noter qu'il existe 3 techniques différentes de réduction parathyroïde (Schlosser, 2007). Dans une étude sur le registre américain, après appariement sur les facteurs de confusion : âge, sexe, ethnie, durée de dialyse, type de néphropathie, posologie de vitamine D IV), la parathyroïdectomie (n = 5918) est associée à une réduction du risque de fracture de hanche de 32 %, de tout type de fracture de 31 % (Rudser 2007). La chirurgie pourrait éviter le risque osseux associé à un freinage vitaminique excessif. Les données concernant l'efficacité de la chirurgie parathyroïdienne sont issues

d'études observationnelles historiques (Richards 2006). Les complications chirurgicales sont rares. Toutefois, une chute importante du taux de parathormone est fréquente, ce qui n'est pas dénuée de risque (Tsuchihashi 2000, Mazzaferro 2008). Le risque de persistance de l'hyperparathyroïdie est de 17% ; celui de récurrence augmente avec le temps.

Le cinacalcet, traitement calcimimétique, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2004. L'intitulé de son indication est : *Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins.* Selon la commission transparence de la HAS 2004, les indications du cinacalcet sont l'échec des traitements conventionnels déjà disponibles (chélateurs du phosphate, analogues de la vitamine D) chez les patients ayant un taux de parathormone supérieure à 600 pg/ml ou chez les patients ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie.

La réduction directe du taux de parathormone par le cinacalcet a été prouvée dans 4 essais thérapeutiques en double aveugle versus placebo (Lindberg 2003, Quarles 2003, Block 2004, Lindberg 2005). Dans une étude combinée de ces 4 essais [cinacalcet (n = 697) versus placebo (n = 487)], l'utilisation de cinacalcet versus placebo est associée à une réduction du risque de parathyroïdectomie de 93 %, de fracture de 54 %, d'hospitalisation pour motif cardio-vasculaire de 39 % (Cunningham 2005). Il n'y a pas d'association avec les hospitalisations pour tout motif, d'une part, et la mortalité, d'autre part. Par ailleurs, par rapport au placebo, cinacalcet est associé à une amélioration des mesures de qualité de vie, dans les domaines : capacités fonctionnelles physiques et douleur. Aujourd'hui, il n'y a pas de preuve de l'efficacité de cinacalcet sur des critères de jugement solides, « hard outcomes », tels que les événements cardio-vasculaires, la mortalité ou les calcifications vasculaires. Toutefois, selon clinicaltrials.gov, deux essais sont en cours :

- EVOLVE trial (n = 3883): The purpose of this study is to evaluate the effects of cinacalcet (cinacalcet HCl or Sensipar®/Mimpara®) on cardiovascular events and death in chronic kidney disease (CKD) patients with secondary hyperparathyroidism (HPT) who are receiving dialysis. *Fin de l'étude prévue en novembre 2010.*
- ADVANCE trial (n = 330): The purpose of this study is to evaluate whether cinacalcet + low dose vitamin D attenuates the progression of vascular calcification over one year, compared with a treatment regimen that includes flexible vitamin D dosing in the absence of cinacalcet, in subjects with chronic kidney disease receiving hemodialysis. *Depuis septembre 2006.*

La comparaison de cinacalcet à un placebo a conduit à l'observation d'une fréquence accrue de parathyroïdectomie dans le groupe placebo (Cunningham 2005). Par ailleurs, une étude coût-utilité a montré que cinacalcet était supérieure à la parathyroïdectomie, à condition que le patient soit dialysé pendant une courte période, c'est-à-dire qu'il bénéficie rapidement d'une transplantation rénale, ou bien qu'il présente des contre-indications à la chirurgie (Narayan 2007)

Aucune étude randomisée comparant l'efficacité et la tolérance du cinacalcet à la chirurgie parathyroïdienne n'a jamais été réalisée, ni n'est en cours selon le site clinicaltrials.gov (National Institute of Health, U.S.), consulté le 14 février 2008. Aujourd'hui, il ne paraît ni justifié, ni faisable de mener une telle étude. En effet, d'une part, cinacalcet dispose d'une AMM. D'autre part, l'indication

d'une chirurgie parathyroïdienne doit être décidée objectivement entre le néphrologue, le chirurgien et le patient, ce qui limite la faisabilité d'une randomisation. Pourtant, il reste juste et approprié de comparer ces deux traitements sous l'angle des caractéristiques théoriques du traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire : maintien de la concentration de la parathormone, de la calcémie et la phosphorémie dans les fourchettes recommandées, prévention de l'hyperplasie parathyroïdienne, prévention des calcifications vasculaires et des tissus mous, maintien du métabolisme osseux normal, en tenant compte de la tolérance, de l'adhésion du patient et du coût.

Ces dernières années, les essais randomisés ont été placés au premier rang des méthodes d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Toutefois, certaines de leurs limites ont été pointées (Avorn 2007). D'abord, ils incluent un nombre restreint de patients pendant une période de temps limitée ce qui ne permet pas d'observer les pratiques au long cours et les effets indésirables. Ensuite, ils ne concernent pas les patients atteints d'autres pathologies recevant une polymédication, particulièrement les personnes âgées. Enfin, ils ne tiennent pas compte de la variabilité des indications. Le concept de pharmacoépidémiologie, complémentaire de celui d'essai randomisé, vise à décrire les populations véritablement utilisatrices du médicament, tant sur le plan quantitatif que qualitatif : efficacité, risque, utilisation en situation réelle en dehors des contraintes obligées des essais.

L'étude ÉPHÉYL (Étude **pharmacoépidémiologique de l'hyperparathyroïdie secondaire en Lorraine**) est une étude observationnelle des pratiques de prescription de calcimimétique et de parathyroïdectomie chez les patients dialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire sévère, c'est-à-dire un taux de parathormone supérieur à 500 pg/ml. Elle a pour but de décrire les indications, l'efficacité, la tolérance des interventions thérapeutiques et les coûts qui leur sont associées, ainsi que l'adhésion des patients et leur qualité de vie perçue. L'étude observationnelle d'une durée de 3 ans s'appuiera sur la cohorte des patients inclus depuis plus de 3 mois dans le registre REIN Lorraine.

L'étude EPHEYL est très originale ; en effet, elle considère la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire de façon globale. Aujourd'hui, cette approche paraît la meilleure alternative aux essais randomisés difficiles, voire impossibles à mettre en place, sur ce domaine. De plus, elle bénéficie de l'infrastructure unique d'un réseau de soins régional, s'appuyant sur des moyens d'évaluation qui ont fait leurs preuves. En couplant des relevés cliniques, biologiques avec des mesures de qualité de vie, d'adhésion et de coût, grâce à une analyse statistique par score de propension, elle permettra de dégager des recommandations rigoureuses, adaptées à la pratique médicale réelle.

#### Objectif principal :

Évaluer les indications thérapeutiques et l'obtention des cibles thérapeutiques K/DOQI selon les traitements pour l'hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés, traitements utilisés en pratique médicale courante.

#### Objectifs secondaires :

Décrire la tolérance des traitements utilisés en pratique médicale courante chez les patients dialysés atteints d'hyperparathyroïdie secondaire.

Décrire les coûts des traitements utilisés en pratique médicale courante chez les patients dialysés atteints d'hyperparathyroïdie secondaire.

Décrire la qualité de vie perçue et la satisfaction des patients dialysés atteints d'hyperparathyroïdie secondaire selon les traitements utilisés en pratique médicale courante.

Décrire la satisfaction des professionnels vis-à-vis des traitements utilisés en pratique médicale courante chez les patients dialysés atteints d'hyperparathyroïdie secondaire.

## **Méthodologie**

ÉPHÉYL est une étude prospective de cohorte de type observationnel (recherche non-interventionnelle). : La prise en charge médicale n'est pas modifiée par le protocole. Aucun contrôle biologique, aucun traitement ni aucun examen ne sont prescrits spécifiquement pour le protocole.

### Population :

Patients dialysés en Lorraine depuis au moins 3 mois présentant une hyperparathyroïdie secondaire avec taux de parathormone supérieur ou égal à 500 pg/ml pour la première fois au cours de leur histoire médicale.

### Critères d'inclusion :

- ✓ Patient âgé de 18 ans et plus.
- ✓ Patient en hémodialyse ou en dialyse péritonéale depuis 3 mois ou plus dans l'une des 12 structures de dialyse participant à l'étude.
- ✓ Patient inclus dans le registre REIN de la région Lorraine.
- ✓ Parathormone supérieure ou égale à 500 pg/ml pour la première fois après le 31/12/2008 (patient incident pour l'hyperparathyroïdie secondaire).

### Critères de non-inclusion :

- ✓ Patient âgé de moins de 18 ans.
- ✓ Patient résident en Lorraine dialysé dans une structure hors Lorraine.
- ✓ Diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire avec parathormone supérieure ou égale à 500 pg/ml posé avant le 1/4/2009.
- ✓ Patient ayant déjà reçu un traitement médical par cinacalcet ou chirurgical par parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie secondaire.
- ✓ Patient exprimant son opposition au recueil d'information.

### Conditions de recrutement

Les recommandations stipulent une surveillance trimestrielle de la parathormone. L'identification des cas à inclure dans l'étude (parathormone  $\geq 500$  pg/ml) aura lieu à partir des dosages prescrits par le néphrologue dans le cadre du suivi habituel de chaque patient dialysé suivi dans le cadre du registre REIN Lorraine.

Afin de prendre en compte la variabilité des mesures de la parathormone selon les techniques et le moment du prélèvement au cours du nyctémère, les techniques et le moment du prélèvement au cours du nyctémère seront relevés.

En pratique, à compter du 1<sup>er</sup> avril 2009, les patients dialysés de plus de 3 mois seront identifiés dans le registre REIN Lorraine. Les patients présentant un critère de non-inclusion seront identifiés. Les autres patients qui ne présentent pas de critère de non-inclusion seront suivis de façon prospective. Dès que ces patients rempliront les critères d'inclusion, ils seront inclus. La date d'inclusion dans l'étude correspondra à la date du dosage de parathormone pour la première fois supérieur ou égal à 500 pg/ml.

Les données concernant une période de 6 mois précédant l'inclusion seront recueillies rétrospectivement. Les données de suivi sont recueillies prospectivement sur une période de 2 ans à partir de l'inclusion du patient.

### Traitements de l'hyperparathyroïdie secondaire

L'étude ÉPHÉYL n'a pas pour but d'influencer la prescription des prescriptions thérapeutiques, mais d'observer les modes de prise en charge des patients dialysés avec hyperparathyroïdie secondaire en Lorraine et de décrire l'évolution de ces patients en fonction du traitement prescrit. Deux types de traitement existent :

- la chirurgie : Les 3 techniques chirurgicales seront relevées :
  - o parathyroïdectomie subtotale avec thymectomie sans réimplantation : ablation de 3 des 4 glandes parathyroïdes et du thymus, ablation d'une partie de la 4<sup>ème</sup> glande parathyroïde et préservation d'un résidu de glande parathyroïde
  - o parathyroïdectomie totale avec thymectomie et réimplantation : ablation des 4 glandes parathyroïdes et du thymus et implantation d'un résidu de glande parathyroïde dans un muscle de l'avant-bras
  - o parathyroïdectomie totale sans thymectomie sans réimplantation : ablation des 4 glandes parathyroïdes et préservation du thymus.

Les circonstances où la chirurgie n'est pas optimale seront relevées.

- les calcimimétiques. Le cinacalcet (Mimpara®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 2004. L'intitulé de son indication est : *Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale*. La posologie initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose doit



être adaptée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour, afin d'atteindre, chez les patients dialysés, un taux cible de parathormone mesuré par dosage de la parathormone intacte compris entre 150 et 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l). Le taux de parathormone doit être mesuré au minimum 12 h après l'administration de Mimpara. Il doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Au cours de la période d'entretien, il doit être surveillé tous les 1 à 3 mois environ. Au cours de la période d'adaptation posologique et de la période d'entretien, la calcémie doit être particulièrement surveillée. Dans les études cliniques, le pourcentage de patients ayant atteint un taux de parathormone  $\leq 250$  pg/ml a été de 35 à 46 %, significativement plus important sous Mimpara que sous placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont : nausées (19 %), vomissements (13 %) et diarrhée (9 %). Quatre pour cent des patients sous Mimpara ont présenté une hypocalcémie ( $< 1,87$  mmol/l (75 mg/l)). Suite aux études cliniques initiales, l'EMA (European Agency Medicines Home) a recommandé la poursuite du programme clinique pour étudier les effets de Mimpara sur la morphologie osseuse, l'incidence des fractures, les dépôts de calcium extra-squelettiques, le recours à la parathyroïdectomie... (Source : avis de la commission de la transparence de la HAS du 7/9/2005).

#### Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'obtention de la cible thérapeutique selon les K/DOQI c'est-à-dire un taux de parathormone compris entre 150 et 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l) au terme des 2 ans de suivi.

#### Critères de jugement secondaires

- l'obtention simultanée des 4 cibles thérapeutiques selon les K/DOQI : parathormone comprise entre 150 et 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l), produit phosphocalcique  $< 4,44$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (5500 mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), calcémie  $< 2,37$  mmol/l (95 mg/l), phosphorémie  $< 1,78$  mmol/l (55 mg/l) au terme des 2 ans de suivi.
- les symptômes et/ou les événements cliniques imputables à l'hyperparathyroïdie : fracture...
- la tolérance des interventions thérapeutiques : nausées, vomissements, diarrhée, hypocalcémie.
- la qualité de vie et l'observance perçue par le patient
- la satisfaction des professionnels
- les coûts directs du traitement

#### Variables recueillies à l'inclusion

- ✓ Données sociodémographiques extraites du registre REIN
- ✓ Antécédents néphrologiques, y compris la transplantation rénale, et maladies associées extraites du registre REIN

- ✓ Biologie dans les 6 mois précédant l'inclusion et le jour de l'inclusion : calcémie, albuminémie, phosphorémie, parathormone, phosphatases alcalines, vitamine D, lorsqu'elles sont disponibles
- ✓ Traitement dans les 6 mois précédant l'inclusion et le jour de l'inclusion pour le métabolisme minéral, y compris les prescriptions de dialyse
- ✓ Avant tout traitement, évaluation des symptômes liés à l'hyperparathyroïdie secondaire : questionnaire PAS (Pasiacka JL 1998 et Caillard C 2007) mesurée par un observateur indépendant

*Echelle analogique de 0 à 100 pour les 14 symptômes suivants :*

1. Douleurs osseuses
2. Sensation de fatigue pour des efforts peu importants
3. Changement de l'humeur
4. Dépression
5. Mal au ventre
6. Sensation de faiblesse
7. Irritabilité
8. Douleurs dans les articulations
9. Manque de mémoire
10. Difficultés pour se mettre debout
11. Céphalées
12. Peau sèche
13. Soif
14. Prurit

- ✓ Avant tout traitement, questionnaire de qualité de vie auto-administré : KDQOL (adapté et validé en français : Boini S 2007)

### Suivi

Recueil prospectif, vérifié tous les 3 mois :

- ✓ Événement clinique en rapport avec l'hyperparathyroïdie secondaire, motivant ou non une hospitalisation.
- ✓ Examen paraclinique : radiographies, scintigraphie, échographie... en rapport avec l'hyperparathyroïdie secondaire
- ✓ Biologie : calcémie, albuminémie, phosphorémie, parathormone, phosphatases alcalines, vitamine D, lorsqu'elles sont disponibles
- ✓ Traitement pour le métabolisme minéral comportant la parathyroïdectomie et les prescriptions de dialyse, ainsi que les effets indésirables liés aux traitements, y compris la persistance ou la récurrence après chirurgie

Recueil prospectif à 6, 12, 18 et 24 mois :

- ✓ Evaluation des symptômes : questionnaire PAS, mesuré par un observateur indépendant
- ✓ Questionnaire de qualité de vie auto-administré : KDQOL
- ✓ Questionnaire d'observance du patient (Girerd X 2001)
- ✓ Questionnaire de satisfaction du professionnel prenant en charge le patient, comportant une évaluation de l'adhésion du patient, réalisé par téléphone par un observateur indépendant

#### Coût du traitement

Les coûts liés aux traitements seront estimés à la fin du suivi pour chaque patient. Ils concerneront les coûts liés au Mimpara (coût moyen mensuel estimé à 400 € pour une posologie de 60 mg/j), à la parathyroïdectomie (coût moyen estimé à 3000 € : acte chirurgical, hospitalisation...), aux investigations biologiques et d'imagerie liées au suivi de l'hyperparathyroïdie, aux hospitalisations liées au suivi et aux complications, aux coûts des autres traitements du métabolisme minéral tel que supplémentation en calcium, vitamine D et chélateurs du phosphore.

#### Nombre de sujets attendu

A la suite d'une demande du réseau Néphrolor, depuis 2005, le registre REIN Lorraine relève le taux de parathormone de chaque patient à l'inclusion et à la date de point, lorsqu'il est disponible. Selon les données présentes, environ 80 patients pourront être inclus par an (parathormone  $\geq$  500 pg/ml).

#### Analyse statistique

L'échantillon sera décrit en fonction des caractéristiques recueillies à l'aide des méthodes de statistique descriptive usuelles: moyenne, écart-type pour les variables quantitatives et effectif, pourcentage pour les variables qualitatives.

#### *Élaboration du score de propension :*

Notre étude est un étude d'observation, même après ajustement, il peut persister des différences entre les groupes (traitement médical versus traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie secondaire) notamment liées à un biais d'indication.

Pour réduire ce biais il existe une technique d'analyse appelée analyse de propension.

La propension à bénéficier d'une intervention est définie comme la probabilité pour un patient de se trouver dans le groupe traité en fonction de ses caractéristiques. Celles-ci représentent les facteurs associés à l'intervention. Ils sont déterminés tout d'abord par une analyse univariée. Puis une régression logistique pas à pas ascendant permet de retenir seulement les facteurs indépendamment associés à l'intervention. Ces facteurs sont ensuite combinés dans un score, appelé score de

propension et qui correspond à la probabilité de bénéficier de l'intervention. Puisqu'il est impossible de randomiser les patients selon le groupe traitement chirurgical ou traitement médical, cette analyse intègre la probabilité d'être traité par chirurgie en ajustant sur ce score de propension. Elle permet ainsi de tenir compte du biais d'indication sans toutefois se placer réellement dans des conditions expérimentales.

- Les facteurs candidats à l'analyse de propension concernent principalement les facteurs sociodémographiques du patient et ses antécédents
- L'étude des facteurs associés à la chirurgie sera effectuée en analyse univariée par un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test t pour les variables quantitatives.
- Les facteurs significatifs ( $p < 0,20$ ) seront entrés dans une régression logistique pas à pas ascendant afin de mettre en évidence les facteurs indépendamment associés à la chirurgie.
- Un score de propension sera élaboré par une validation pondérée des facteurs indépendants.

#### Étude de l'effet des traitements (médical vs chirurgical) de l'hyperparathyroïdie secondaire sur l'atteinte des cibles thérapeutiques :

L'effet du type de traitement sur l'atteinte des cibles thérapeutiques patients (taux de parathormone dans les cibles *versus* taux de parathormone en dehors des cibles) sera étudié par :

- une analyse bivariée effectuée par les tests appropriés selon le type de comparaison : Chi<sup>2</sup>, tests de comparaison de moyenne, tests paramétriques ou non paramétriques selon la distribution des variables.
- une analyse multivariée effectuée par un modèle régression logistique avec ajustement sur le score de propension

Les critères secondaires tels que la qualité de vie et la satisfaction, recueillis séquentiellement au cours du suivi, seront analysés à l'aide de modèles linéaires pour mesures répétées.

Les données seront saisies sous ACCESS et les analyses seront réalisées sous le logiciel SAS<sup>®</sup> v9.1

### Contrôle qualité des données

Les ARC assureront la vérification et la validation des données tout au long de l'étude selon les modalités prévues pour le registre REIN :

- ✓ Contrôle à la saisie (valeurs aberrantes)
- ✓ Validation semestrielle (vérification des valeurs manquantes et/ ou aberrantes)

### Aspects réglementaires

Cette étude ne relève pas de la loi Huriot-Sérusclat et ne sera pas soumise à un comité de protection des personnes (CPP). Dans le cadre du registre REIN, une autorisation auprès du CCTIRS et de la CNIL a été obtenue pour la région Lorraine (CCTIRS n° 0428, CNIL n° 904163). Cette demande portait, à la fois, sur les variables REIN (cf autorisation CNIL REIN national), mais aussi sur d'autres variables de type cliniques, biologiques ou de qualité de vie, recueillies régulièrement au cours d'enquêtes transversales ou de façon permanente dans le cadre du registre dans la région Lorraine. L'étude ÉPHÉYL entre dans ce cadre. Une note d'information générale est disponible dans chaque centre de dialyse ; une note individuelle est remise à chaque patient lors de sa mise en dialyse.

VU

NANCY, le **7 janvier 2013**

Le Président de Thèse

**Professeur L. FRIMAT**

NANCY, le **8 janvier 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 6047

NANCY, le 10/01/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**



## RESUMÉ

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Mais son diagnostic et sa prise en charge sont encore complexes et mal codifiés. Dans notre étude, nous faisons l'hypothèse que la population de patients atteints d'HPTS est hétérogène. L'objectif de notre étude était d'identifier des sous-groupes de patients présentant un profil d'HPTS commun à partir des données cliniques, biologiques et thérapeutiques disponibles en routine pour le clinicien.

Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique prospective incluant des patients dialysés chroniques chez lesquels le diagnostic d'HPTS sévère (parathormone > 500 pg/mL ou prescription de cinacalcet ou réalisation d'une parathyroïdectomie) est nouvellement porté. Nous avons analysé les caractéristiques suivantes : parathormone, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, traitement par cinacalcet, vitamine D, calcium ou chélateurs non calciques du phosphore et présence de signes cliniques, en utilisant une analyse des correspondances multiples et une classification ascendante hiérarchique.

Parmi les 305 patients inclus, 44 l'étaient pour la prescription de cinacalcet, 261 patients pour un taux incident de parathormone > 500pg/mL (85.6%) et aucun pour une parathyroïdectomie de première intention. Le sexe masculin était majoritaire (60%). L'âge moyen était de 67 ans. Quatre groupes de profils d'HPTS ont été identifiés : les patients normocalcémiques et normophosphorémiques avec une faible proportion de patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux pour lesquels l'HPTS ne semble pas avoir de graves conséquences ; les patients hyperphosphorémiques et hypocalcémiques malgré une forte proportion de patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux, probablement les plus à risque de complications cardio-vasculaires ; les patients intermédiaires qui présentent une hyperphosphorémie sans hypocalcémie, et les patients pour lesquels on débute un traitement par cinacalcet.

Au moment de son diagnostic, l'HPTS sévère semble toucher une population hétérogène qui ne doit pas bénéficier de la même prise en charge thérapeutique. Ces quatre groupes de patients vont maintenant être suivis pendant deux ans pour déterminer si le phénotype de leur HPTS est associé à une meilleure obtention des cibles KDIGO ou à la survenue d'évènement cardio-vasculaires.

---

**TITLE :** In the 21st century, who are dialysis patients suffering from severe secondary hyperparathyroidism?

---

**DISCIPLINE :** Médecine spécialisée Néphrologie - Année 2013

---

**MOTS CLES :** dialysés, hyperparathyroïdie secondaire, cinacalcet, cohorte

---

**ADRESSE DE L'UFR :** UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex