



HAL
open science

Profils d'évolution des paramètres phosphocalciques dans les deux ans suivant le diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire en dialyse

Pierre Filipozzi

► **To cite this version:**

Pierre Filipozzi. Profils d'évolution des paramètres phosphocalciques dans les deux ans suivant le diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire en dialyse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770897

HAL Id: hal-01770897

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770897>

Submitted on 22 Apr 2024

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

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.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

Pierre FILIPOZZI

Le 28 Octobre 2014

PROFILS D'EVOLUTION DES PARAMETRES PHOSPHOCALCIQUES DANS LES DEUX ANS SUIVANT LE DIAGNOSTIC D'HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE EN DIALYSE

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur L. FRIMAT
M. le Professeur L. BRUNAUD
Mme le Professeur M. KESSLER
M. le Docteur C. BAUMANN
Mme le Docteur C. AYAV

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

Liste des Professeurs



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Asseseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU
 Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - 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 – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
 Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} 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^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

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

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

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

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –
Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

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.

Je vous prie de bien vouloir trouver en ces quelques lignes
l'expression de mon profond respect et de ma sincère
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Laurent Brunaud,

Professeur de chirurgie générale.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.
Je vous prie de trouver en ces quelques lignes l'expression de ma
profonde 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 de
thèse.

Je vous remercie de m'avoir transmis la passion de la néphrologie.
Je vous prie de trouver en ces quelques mots l'expression de mon
plus grand respect.

A monsieur le Dr Cédric Baumann

Docteur en épidémiologie, économie de la santé et prévention.

Tu me fais l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de
thèse.

Je te remercie de tes enseignements et de tes conseils tout au long
de ces années de master.

Je te prie de bien vouloir trouver en ces quelques lignes
l'expression de ma considération et de ma reconnaissance

A Madame le Docteur Carole Ayav,

Docteur en épidémiologie, économie de la santé et prévention.

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.
Je te remercie de m'avoir encadré, conseillé et soutenu tout au
long de ce travail et de ces années de master.
Je te prie de trouver en ces quelques lignes l'expression de mon
respect et de ma profonde gratitude.

A ceux sans qui ce travail n'aurait pas été possible

Aux patients

Qui ont participé à l'étude et autres que j'ai rencontrés tout au long de mes études.

A Catherine Campagnac

Dont je remercie la patience, la gentillesse et la disponibilité malgré toutes mes interventions, demandes et questions incessantes.

Merci également de tout ce que tu as fait pour cette étude

A Willy Nguéyon-Sime

Merci de ton aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

A Marie-Line Erpelding

Merci de ta participation à Epheyl, de ta patience face à mes questions et de tes conseils.

A Messieurs les Pr Briançon et Guillemin

Pour vos enseignements, vos corrections, votre aide logistique

A tous les membres du service d'épidémiologie clinique

Pour m'avoir aidé durant et après le master

A toutes les personnes qui ont participé ou contribué au registre REIN

A Julie,

En toute simplicité, parce que les mots ne suffisent plus.

L'essentiel est invisible pour les yeux et je sais ce que je te dois et combien la réalisation de cette thèse t'a semblée interminable.

Merci pour ton soutien, pour ta patience, pour ta présence sans lesquels je n'aurais pas pu mener ce travail à bien.

Merci d'être toi, merci d'être là.

A Elsa,

La plus grande des magiciennes,

Qui a le pouvoir d'illuminer mes journées d'un simple sourire.

A mes parents,

Pour toutes ces années de soutien au quotidien, d'amour inconditionnel, de présence, de transmission.

Pour m'avoir donné envie d'être curieux, pour m'avoir communiqué votre amour de la vie, pour chacune des étapes indispensables qui m'ont amené jusqu'à ce jour.

Pour votre énergie et votre courage, que j'admire tant.

A ma sœur et mon frère, Marion la Normande et Paul l'Argentino,

Pour ces années de complicité et de découverte qui, quelle que soit la distance, nous relie.

A mes grands-parents,

Pour tous ces moments de joie que je n'oublierai jamais et qui marquent l'existence

A mes beaux-parents,

Merci de m'avoir accueilli dans votre famille comme l'un des vôtres et de m'avoir appris à apprécier les Vosges et l'andouille du Val d'Ajol.

A mes oncles et tantes,

A Angel, parti trop tôt. A Lucie, Patricia et Michel que j'embrasse fort.

A mes cousins et cousines

De France ou d'ailleurs.

A Marie-Thérèse, Albert et toute la petite famille,

A toute ma famille par alliance, d'Alsace, des Vosges, de Rouen et d'Enghien.

A Emmanuel et à toute sa famille, pour votre place à part, pour tous ces moments ensemble, et parce que Manu c'est le vieux de la vieille.

A mes amis de Nancy et à leurs conjoints, même s'il ne reste plus grand monde à Nancy. A Ion, ma chère binôme for ever, A marraine Mélody, à Girolamo, à Arnaud Jésus, à Gaël, gangster à skis, à Aurélie, Toscane de choc.

A tous les co-internes de néphrologie, à Alexandre, Arielle, que je remercie pour sa compréhension tout au long du semestre, à Arnaud, Ophélie, Benjamin, Solimane, Alexandra, Johan, Clément, Asma, Fleuria, Alice.

Aux docteurs néphrologues, avec une petite pensée aux quatre fantastiques, à Emilie, Stéphanie, Emmanuelle, Marc, Joëlle, Nicolas, Sophie, Julien, Cécile à M Cao pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre disponibilité et votre sympathie. A Eric, Arnaud et Arnaud, Gérard, Bruno, Dorina. A tous les autres néphrologues Lorrains que j'ai à un moment cotoyé.

A tous mes autres co-internes qui avez rendu nos stages agréables, à Mathilde et Celso, avec mes excuses pour mes absences épidémiologiques, à Macaire, mon petit caribou, à Senem, Clément, Hélène, Elodie Ricard et Thomas, Lelia, Pauline, Aude, Seray, Magali, Laurence, Dany. Une pensée particulière pour la team spinalienne : Camille, Sébastien, Alexandre, Laura, Lisa, John, Charlène.

A tous les médecins que j'ai rencontré dans et en dehors des hôpitaux, A M Le Pr Ziegler, et toute l'équipe de diabétologie, aux médecins de cardiologie d'Epinal, de réanimation polyvalente à Thionville avec une mention particulière pour M Bemer, Laura, Georges et Julien. Merci à Leilah Saadi, au Dr Lercher et au Dr Galloy pour le temps qu'ils m'ont consacré pour m'apprendre l'échographie.

A toutes les collègues, secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH que j'ai rencontré tout le long de mes études.

A tous les personnes que j'ai rencontrées en master, collègues aux quatre coins du grand Est et au-delà et qui ont rendu cette année mémorable... Et à Chuck ! A mes voisins de bureau, Justine, Anita.

A tous les autres, Micheline et Mimile, Ada, Jean-Pierre, Martine et à tous vos enfants et petits-enfants, Evelyne, Laurence, les personnes du ROC, de Rombas, aux Drapiers, à Jean-Louis qui m'a appris tout ce qu'il ne fallait pas et aux membres du club, A Nour, Delphine, Delia, Pauline, Ben et sa famille, A Carole, Julie et Florence qui avez rendu la P1 plus humaine. A tous ceux que j'ai oubliés, à qui je présente mes excuses sincères.

Serment

« *Au moment d'être admis 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.*

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Abréviations

ANOVA : ANalysis Of Variance

ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

CaSR: Calcium Sensor Receptor

DFG: Débit de Filtration Glomérulaire

ESPIC : Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif

GBTM : Group-Based Trajectory Modeling

HPTS: HyperParaThyroïdie Secondaire

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MANOVA: Multivariate ANalysis Of Variance

OA: Ostéopathie Adynamique

OR: Ostéodystrophie Rénale

PTH : Parathormone

REIN: Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

TMO-MRC: Troubles Minéraux et Osseux associés à la Maladie Rénale Chronique

Table des matières

LISTE DES PROFESSEURS	2
REMERCIEMENTS	8
SERMENT	16
ABRÉVIATIONS	17
TABLE DES MATIERES	18
RESUME	19
MOTS-CLES	19
ETAT DE L'ART	20
HISTORIQUE	20
DEFINITION DES TROUBLES MINERAUX ET OSSEUX ASSOCIES A LA MALADIE RENALE CHRONIQUE.....	21
PHYSIOPATHOLOGIE	22
<i>Physiopathologie classique</i>	22
<i>Récents avancées</i>	24
<i>TMO-MRC, métabolisme osseux et calcifications vasculaires</i>	25
DIAGNOSTIC DES TMO-MRC	26
LES DIFFERENTS TRAITEMENTS UTILISES POUR LA PRISE EN CHARGE DES TMO-MRC	27
LA PROBLEMATIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES TMO-MRC	32
ARTICLE	34
INTRODUCTION	34
PATIENTS ET METHODES.....	36
<i>Design de la cohorte EPHEYL</i>	36
<i>Population de l'étude</i>	36
<i>Données recueillies</i>	37
<i>Analyse statistique</i>	38
<i>Validité du modèle</i>	39
<i>Analyse de sensibilité</i>	39
<i>Gestion des données manquantes</i>	40
<i>Considérations éthiques</i>	40
RESULTATS	41
<i>Composition des groupes et caractéristiques des patients</i>	41
<i>Description des pratiques</i>	43
<i>Survie</i>	44
<i>Validité des données</i>	44
DISCUSSION.....	45
FIGURES	50
TABLEAUX	55
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES: PROTOCOLE DE LA COHORTE EPHEYL	69

Résumé

Introduction :

La plupart des études concernant l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez le dialysé chronique évaluent le statut phosphocalcique sur une ou plusieurs mesures biologiques ponctuelles. L'objectif de ce travail basé sur la cohorte EPHEYL était d'identifier des groupes d'individus avec des profils d'évolution similaires de calcémie, de phosphorémie et de PTH puis de comparer leurs caractéristiques, traitements et devenir.

Patients et méthodes :

De décembre 2009 à mai 2014 nous avons collecté tous les trois mois et jusqu'à deux ans après l'inclusion les paramètres phosphocalciques de patients dialysés en région Lorraine nouvellement diagnostiqués pour une HPTS définie par une PTH>500ng/mL. Les traitements et comorbidités étaient également collectés. Nous avons identifié des groupes avec une trajectoire similaire d'évolution biologique par la technique dite de group-based trajectory modeling.

Résultats :

Nous avons inclus 269 patients et identifiés 4 groupes distincts : Un groupe « diminution rapide de la PTH » (n=34 ; 12,6%), un groupe « diminution progressive de la PTH » (n=98 ; 36,4%), un groupe « diminution lente et phosphatémie élevée » (n=105 ; 39,0%) et un groupe « HPTS non contrôlée » (n=32 ; 11,9%). Les patients du groupe HPTS non contrôlée étaient significativement plus jeunes que les patients des autres groupes (54,1±19,4 ans dans ce groupe contre 68,8±14,6 ans, 68,5±13,6 ans et 67,2±14,9 ans dans les autres groupes ; p<0,0001). Les cibles KDIGO étaient obtenues pour 14,89% des patients à l'inclusion contre 16,67% au terme du suivi. Aucune différence de survie n'était notée.

Discussion :

Ce travail met en évidence des groupes de patients avec des profils d'évolution biologiques similaires. Ces groupes sont différents par l'âge et le taux de phosphatases alcalines. L'association entre PTH élevée et plus jeune âge semble confirmée. Ce travail est limité par sa faible puissance. La méthodologie est originale et mériterait d'être appliquée à d'autres cohortes de plus grand effectif. Nous continuerons à suivre le devenir des patients grâce au registre REIN.

Mots-clés

Hyperparathyroïdie secondaire, group-based trajectory modeling, insuffisance rénale chronique terminale, cohorte, longitudinal.

Etat de l'art

Historique

L'hyperparathyroïdie est une maladie aussi ancienne que l'humanité. Le cas le plus ancien mis en évidence d'hyperparathyroïdie (probablement primaire) remonte en effet au Néolithique. Zink et al ont en effet retrouvé sur le squelette d'une femme présentant des lésions érosives vertébrales et des remaniements osseux évocateurs (1).

La découverte des glandes parathyroïdes par opposition est relativement récente puisque remontant à 1850 à partir de l'autopsie d'un rhinocéros (2). Leur fonction était alors totalement inconnue. Le lien entre glandes parathyroïdes et métabolisme calcique fut établi au début du XXème siècle à partir d'observation de cas de tétanie corrigées par injections de calcium après résection des parathyroïdes, volontaires chez l'animal, involontaires à l'occasion de thyroïdectomies chez l'homme (2). Plusieurs observations contemporaines obtinrent des résultats similaires à partir de l'injection d'extraits de glandes parathyroïdes. La définition de l'hyperparathyroïdie a été réalisée ultérieurement par F Albright vers 1930 notamment à partir du cas d'un capitaine de marine, C Martell qui développa des lithiases urinaires ainsi que des déminéralisations osseuses généralisées conduisant à la réalisation de 7 interventions chirurgicales jusqu'à la résection d'un adénome parathyroïdien en position médiastinale (2-4). Il revint également à F Albright de démontrer les liens entre maladie rénale chronique et hyperparathyroïdie, et d'introduire de fait la notion d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) (5).

Avec le développement de la dialyse et donc de la survie pendant plusieurs années de patients avec une maladie rénale chronique terminale, l'HPTS devint plus fréquente et l'on commença à noter les anomalies cardiovasculaires et osseuses présentées par ces patients (6). Le développement de tests diagnostiques pour le dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH) (7) permit, à partir des années 1980, son dosage en pratique courante en dialyse.

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique chez les patients insuffisants rénaux chroniques ont constitué un temps un sujet simple. Il était considéré que tous les patients dialysés avaient une HPTS et que le rôle du néphrologue était de ralentir l'hypersécrétion de

PTH et de prévenir les complications osseuses (8). Depuis, l'épidémiologie de l'HPTS a radicalement changé (9), de même que les possibilités thérapeutiques et la compréhension de la maladie (10). Enfin, la communauté néphrologique a également pris conscience que les traitements employés jusqu'alors avaient une efficacité modeste sur les critères cliniques et pouvaient même présenter une toxicité osseuse et vasculaire (11,12).

Définition des troubles minéraux et osseux associés à la maladie rénale chronique

Une conférence de consensus internationale nommée KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) a proposé de définir les troubles minéraux et osseux associés à la maladie rénale chronique (TMO-MRC) comme « un trouble systémique et osseux associé à la maladie rénale chronique, se manifestant par l'une ou plusieurs des anomalies suivantes : Anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la PTH ou de la vitamine D ; anomalies du renouvellement, de la minéralisation, du volume, de la croissance linéaire ou de la solidité de l'os ; calcification vasculaire ou d'autres tissus mous » (13). Auparavant le terme : «ostéodystrophie rénale » (OR) était utilisé. Les KDIGO ont préféré recommander le terme plus général de TMO-MRC pour tenir compte des calcifications extravasculaires et autres troubles fortement associés à l'OR. Cette appellation d'OR est à présent réservée uniquement aux anomalies osseuses présentes dans les TMO-MRC. Une classification histologique standardisée de l'OR (classification TMV pour Turnover, Mineralization, bone Volume) a été également proposée par les KDIGO (14).

L'analyse de l'histologie osseuse par histomorphométrie après biopsie osseuse reste le gold-standard pour le diagnostic de l'OR (13). Les différents types d'OR ont été dissociés en troubles à haut remodelage osseux (hyperparathyroïdie secondaire dont l'expression osseuse est l'ostéite fibrosante) et à bas remodelage osseux (ostéomalacie si la minéralisation est faible ou os adynamique si la minéralisation est normale) (13). L'association de turnover osseux élevé et de déficit de minéralisation est nommée ostéodystrophie mixte urémique. Au cours de l'insuffisance rénale chronique, divers types de troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent survenir, se succéder, voire coexister.

Leur apparition est précoce dans la maladie rénale chronique puisque possible dès le stade 3 (15). La prévalence respective de ces troubles est en constante évolution principalement du fait de l'augmentation de l'âge moyen des dialysés et des modifications importantes des thérapeutiques depuis vingt ans. Actuellement, selon les séries, la prévalence de l'hyperparathyroïdie secondaire varie de 24 à 45% dans l'insuffisance rénale chronique terminale contre 45 à 58% pour les troubles à bas remodelage osseux, ceux-ci étant pour leur très grande majorité de l'os adynamique (9,16).

Physiopathologie

Physiopathologie classique

La physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire est complexe et encore imparfaitement explorée bien que des progrès significatifs aient été faits ces dernières années.

La PTH est une protéine de 84 acides aminés sécrétée par les glandes parathyroïdes et dont le gène se trouve sur le bras court du chromosome 11. Elle est issue du clivage de son précurseur et est stockée dans les glandes parathyroïdes. Sa sécrétion est secondaire à la détection par le récepteur sensible au calcium (calcium sensor receptor ou CaSR) situé à la surface des cellules parathyroïdiennes de diminutions de la calcémie ionisée sérique (17). La demi-vie de la PTH est courte (2 à 4 minutes) et est rapidement clivée en de multiples fragments inactifs. Sa forme active est la PTH intacte ou PTH 1-84.

La PTH 1-84 a trois principales actions (18) :

- Une action sur l'os très rapide qui permet de libérer rapidement du calcium en cas de diminution de la calcémie ionisée. Cependant, une élévation continue de la PTH a une action catabolique pour l'os.
- Une action sur le tubule rénale hyperphosphaturiante et hypocalciurante
- Une action inductrice de l'enzyme 1α -hydroxylase qui augmente la production de calcitriol.

La parathormone est également stimulée par l'hyperphosphatémie bien que le mécanisme d'action ne soit pas connu (19). Sa sécrétion est freinée par le calcitriol et la présence d'une hypercalcémie.

Classiquement, on estime que la réduction néphronique entraîne une diminution de la forme active de la vitamine D : le calcitriol ou 1,25-dihydroxycholécalférol, responsable d'une diminution de l'absorption intestinale de calcium et de phosphates, une diminution de la réabsorption tubulaire de calcium et donc une tendance à l'hypocalcémie. En parallèle, la réduction néphronique est jugée responsable d'une diminution de l'épuration des phosphates et donc de l'augmentation de leur taux sanguin (18).

Ces troubles métaboliques entraînent une stimulation des glandes parathyroïdes qui sécrètent en réponse la PTH ou hormone parathyroïdienne. L'aggravation de l'insuffisance rénale s'accompagne en outre d'une diminution progressive de la sensibilité des glandes parathyroïdes aux variations de la calcémie et à l'action inhibitrice du calcitriol. En outre, une action inhibitrice est prêtée aux fragments de la PTH, notamment à la PTH 7-84 dont son augmentation entraînerait une résistance osseuse accrue à la PTH 1-84 (20).

L'augmentation chronique de la sécrétion de la PTH définit l'hyperparathyroïdie secondaire. Elle s'associe à une augmentation du turnover osseux, source d'un hypercatabolisme de l'os et de calcifications vasculaires. En cas de persistance prolongée de l'HPTS, Les parathyroïdes ont tendance à s'autonomiser et à s'hyperplasier (21).

L'ostéopathie adynamique (OA), autre principal type d'ostéodystrophie rénale est caractérisé par un remodelage osseux diminué ou absent sans trouble de la minéralisation (comme dans l'ostéomalacie) ni raréfaction de la trame osseuse spongieuse (comme dans

l'ostéoporose). Cet état est lié à une raréfaction dans le tissu osseux des ostéoblastes et ostéoclastes (22). L'OA était initialement principalement causée par les chélateurs aluminiques du phosphate. La disparition progressive de cette classe thérapeutique en raison de sa toxicité osseuse a entraîné une diminution de la prévalence de dans la première moitié des années 1990 (16). Depuis, la fréquence de l'ostéopathie adynamique est en constante hausse, principalement en raison de l'augmentation de l'âge moyen des dialysés et de la fréquence du diabète, de la malnutrition et de l'utilisation de chélateurs calciques du phosphore et de bains de dialyse riches en calcium (9,22).

Récentes avancées

La vision de l'HPTS a été fortement modifiée par la découverte du couple klotho-FGF-23 et la confirmation de l'importance du rôle des ostéocytes en tant qu'acteurs endocriniens (23).

Le FGF-23 est une protéine de 2,2KDa sécrété par les ostéocytes qui a un rôle hyperphosphaturiant par diminution de l'expression apicale tubulaire de transporteurs sodium/phosphate. Il diminue également l'activation de la vitamine D et accélère sa dégradation (24). Le FGF-23 agit en association avec une protéine membranaire tubulaire dont une forme circulante existe : Klotho.

Le FGF-23 contribue à maintenir durant la maladie rénale chronique des taux normaux de phosphate jusqu'à un stade avancé. Il a permis également de relativiser le rôle de la réduction néphronique dans l'apparition du déficit en calcitriol. En effet, dans la maladie rénale chronique modérée, l'augmentation du FGF-23 est précoce et explique que la fréquence du déficit en calcitriol circulant soit supérieure à celle de l'anémie à même niveau de réduction néphronique (25).

Le FGF-23, en cas de déficit de klotho est impliqué dans la physiopathologie des calcifications vasculaires et de l'hypertrophie ventriculaire. Il joue également un rôle dans la progression de la maladie rénale et semble associé à une plus forte mortalité (26).

Le FGF-23 n'est cependant pas encore utilisé en pratique clinique et son rôle est encore incomplètement élucidé. On ne sait pas notamment quels sont ses mécanismes de régulation et les études longitudinales manquent (27).

TMO-MRC, métabolisme osseux et calcifications vasculaires

La PTH peut augmenter la résorption osseuse à travers un mécanisme impliquant une augmentation de la synthèse de RANK-ligand. L'interaction RANK/RANK-ligand induit l'ostéoclastogenèse et la résorption osseuse mais peut être bloqué par l'ostéoprotégérine.

Le rôle de l'ostéocyte a été remis récemment en lumière. Il semble que les modifications du turnover osseux soient antérieures aux perturbations biologiques de l'HPTS et liées au métabolisme des ostéocytes (28). Le rôle de la sclérostine, un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt a été mis en lumière. La sclérostine inhibe normalement la formation osseuse et une augmentation de son expression induit le développement d'une OA. La PTH inhibe cependant la sclérostine, autorisant l'augmentation du turnover osseux vu dans l'HPTS (23).

De nombreux facteurs peuvent être responsables de calcifications vasculaires chez le dialysé. L'explication physiopathologique la plus souvent évoqué est que l'accumulation de cytokines et de toxines urémiques ainsi que l'hyperphosphatémie chronique et les variations de calcémies entraîneraient, par un mécanisme complexe, une ossification du tissu pariétal vasculaire par transformation des cellules musculaires lisses en cellules de type ostéoblastique (29). De hauts niveaux de calcium et de phosphate induiraient l'activation de cotransporteurs sodium/phosphate chez les cellules musculaires lisses qui conduiraient à la présence de hautes concentration de phosphate intracellulaire induisant l'activation de gènes entraînant la différenciation ostéoblastique (30). Le couple FGF-23-Klotho jouerait également un rôle dans cette physiopathologie, les souris avec un gène Klotho inactivé présentant un phénotype de vieillissement vasculaire accéléré (31).

L'OA semble également être un facteur de risque de calcifications extravasculaires (32). L'hypothèse généralement retenue est que cet état rend l'os peu sensible aux

stimulations hormonales et peu capable de fixer le calcium et les phosphates sériques. Les patients présentent alors une tendance à ossifier leur tissu vasculaire par des mécanismes similaires à l'HPTS. Un bas taux de PTH semble également associé avec un risque augmenté de fractures, de déminéralisation osseuse et de décès (22,33). Il est toutefois à noter qu'aucune étude n'a pu mettre en évidence une relation entre risque de fracture et une OA prouvée par biopsies (22). Or une PTH basse peut être favorisée par la dénutrition, l'âge et le diabète.

Diagnostic des TMO-MRC

En pratique, le diagnostic d'hyperparathyroïdie est posé sur des données biologiques, notamment le taux de PTH. Ce taux était considéré comme pathologique selon les anciennes recommandations K/DOQI (34) au-delà de 300ng/L chez le dialysé. L'OA était suspectée devant des taux de PTH inférieur à 150ng/L. L'utilisation de la PTH comme moyen diagnostique des TMO-MRC pose cependant les problèmes suivants :

- De nombreuses fractions peu ou non actives de la PTH sont présentes dans le sang. Or, il existe de nombreux kits de dosages différents, reconnaissant des fractions différentes de la PTH et responsable de fortes variabilités des mesures de PTH. Des kits de dosage plus récents et précis, dits kits de 2^{ème} et 3^{ème} génération sont actuellement utilisés. Néanmoins, Souberbielle et al ont démontré que des variations de -44.9 à +123% de la PTH étaient observées par comparaison à un kit de dosage de référence (35).
- La PTH présente des variations circadiennes et interindividuelles (36). Son dosage est rarement réalisé à des heures standardisées en pratique clinique. De plus, comme mentionné plus haut, sa demi-vie est très courte, en faisant un paramètre médiocre pour évaluer le turnover osseux qui évolue sur des mois.
- Barreto et al ont retrouvé une fréquence de 64% d'os adynamique chez des sujets avec une PTH dans les cibles recommandées par les K/DOQI mais un tiers de leurs sujets avec une PTH supérieure à 300ng/L avaient également un os adynamique

(37). Cependant, pour des valeurs élevées de PTH, la probabilité d'avoir un os sous-jacent avec une hyperparathyroïdie secondaire augmente.

Ainsi, les KDIGO recommandent actuellement de définir l'hyperparathyroïdie secondaire en se basant sur à la fois la PTH et des marqueurs de formation osseuse telle que les phosphatases alcalines. Un taux élevé de PTH et une élévation des phosphatases alcalines est ainsi considéré comme en faveur d'une HPTS et l'OA est suspecté sur une PTH normale ou basse avec taux de phosphatases alcalines basses. Les nouveaux seuils pathologiques de PTH ont été fixés à des valeurs allant de 2 à 9 fois la norme supérieure du laboratoire afin de limiter les variations induites par le kit de dosage. Les KDIGO proposent, sur la base d'un avis d'experts, de débiter des mesures thérapeutiques en cas de variation marquée de la PTH dans les bornes des valeurs normales (13).

Pour le clinicien, la réalisation d'une biopsie osseuse n'est pas réalisable en pratique courante du fait de son caractère invasif. Les KDIGO proposent de réserver la biopsie osseuse dans les stades de MRC 3 à 5 à aux situations cliniques suivantes : la survenue de fractures inexplicées, de douleurs osseuses persistantes, d'hypercalcémie inexplicée, d'hypophosphatémie inexplicée, une suspicion de toxicité aluminique et avant un traitement par biphosphonates (13).

Ces nouvelles recommandations, peu précises, laissent ainsi une grande marge de décision au clinicien et rendent la définition de l'hyperparathyroïdie compliquée. Une grande zone d'incertitude diagnostique demeure lorsque les taux de PTH demeurent entre 2 et 9 fois la normale du laboratoire (38).

Les différents traitements utilisés pour la prise en charge des TMO-MRC

La prise en charge de l'HPTS consiste en une association diverse d'interventions agissant toutes sur un des acteurs de la physiopathologie de l'hyperparathyroïdie

secondaire. Ces interventions sont la diététique, la dialyse, les biphosphonates, la vitamine D native, les sels de calcium, les chélateurs calciques et non calciques du phosphore, les analogues de la vitamine D, la parathyroïdectomie et le cinacalcet.

La diététique a pour but de limiter les apports exogènes en phosphates. En effet, le bilan phosphoré chez l'insuffisant rénal est positif et les phosphates sont épurés en dialyse. Bien qu'indispensable et faisant partie de la prise en charge standard de l'IRC terminale, aucun essai contrôlé n'a démontré l'intérêt d'une intervention diététique pour faire diminuer la PTH (39). La dénutrition est en revanche un facteur de risque reconnu d'OA (22).

La dialyse a différentes modalités de réalisation qui peuvent avoir une influence sur le métabolisme phosphocalcique. La problématique de l'épuration des phosphates qui jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'hyperparathyroïdie est que ces molécules sont en majorité intracellulaires et donc peu accessibles à un traitement conventionnel par dialyse de 3 fois 4h hebdomadaire. Culeton et al lors d'une étude randomisée sur 51 patients ont mis en évidence une efficacité sur de l'intensification de la dialyse pour améliorer la qualité de vie, diminuer l'hypertrophie ventriculaire gauche et améliorer les paramètres du métabolisme phosphocalcique, notamment la PTH (21). L'augmentation du temps de dialyse se heurte cependant à des contraintes logistiques et peut être difficile à faire accepter au patient. Les KDIGO recommandent en outre le maintien d'une concentration de dialysat entre 1.25 et 1.50mmol/L pour éviter les troubles du rythme cardiaque et les pics d'hypercalcémie qui favoriseraient les calcifications extravasculaires mais ce point reste encore débattu (13,40). Enfin, il semblerait que la dialyse péritonéale soit associée indépendamment à la survenue d'une OA (22).

Les biphosphonates ont des indications restreintes dans l'HPTS. Leur mode d'action est séduisant car ils semblent, chez les patients avec une densité minérale osseuse basse, améliorer à la fois la densité minérale osseuse et les calcifications vasculaires dans la maladie rénale non terminale (41). Ils ne sont cependant pas recommandés en l'absence de biopsie osseuse préalable dès que le DFG est inférieur à 30mL/min/1.73². Leur effet hypocalcémiant peut en effet aggraver une hyperparathyroïdie et en cas de prescription chez un patient avec un os adynamique, ils diminuent d'autant plus le remodelage osseux (42).

La vitamine D native ou 25-hydroxycholecalciférol, est le précurseur du calcitriol avant son hydroxylation en 1α au niveau tubulaire rénal qui l'active. C'est une vitamine avec des effets ubiquitaires qui sont actuellement très étudiés (43). La vitamine D native était auparavant peu administrée aux insuffisants rénaux. Il était en effet considéré que la transformation de la vitamine en sa forme active ne pouvait se faire en présence d'insuffisance rénale. Des études récentes ont cependant montré l'existence d'une 1α hydroxylation extrarénale et d'effets propres de la vitamine D native (43). De plus, la fréquence de la carence en vitamine D est très importante chez les sujets dialysés sous nos latitudes. Enfin, les effets de la vitamine D sur la PTH chez le sujet sain sont bien démontrés : le seuil minimal de normalité pour la vitamine D native est en effet fixé à la valeur à partir de laquelle il n'y a plus d'élévation compensatoire de la PTH (43). Aucun essai thérapeutique contrôlé n'a mis en évidence une éventuelle action de la vitamine D native sur le risque cardiovasculaire ou la mortalité (44) et l'HPTS mais ce traitement est peu cher et quasiment dénué de risques. Les KDIGO recommandent ainsi de dépister et de corriger la carence en vitamine D native (13).

Aucune étude n'a démontré un éventuel effet des sels de calcium sur le contrôle de l'HPTS ou la diminution du risque cardiovasculaire. De fortes doses de calcium per os ont cependant une absorption difficile à prédire et des craintes existent concernant un éventuel rôle favorisant les calcifications vasculaires (13).

Les chélateurs du phosphore se divisent en trois catégories : les chélateurs aluminiques du phosphore, les chélateurs calciques du phosphore, les chélateurs non calciques non aluminiques du phosphore. Leur but est de diminuer la phosphatémie en diminuant l'absorption intestinale des phosphates apportés par l'alimentation. Les chélateurs aluminiques, utilisés dans les années 1980 et le début des années 1990 sont actuellement abandonnés du fait d'une toxicité osseuse et intestinale (16). Les chélateurs calciques comprennent l'acétate de calcium et le carbonate de calcium. Les chélateurs non calciques non aluminiques regroupent le carbonate de lanthanum et le sévélamer. Ces deux dernières classes thérapeutiques sont actuellement très largement utilisées en pratique clinique (45). Les chélateurs du phosphore non aluminiques, sur des études observationnelles, ont été associés avec une diminution de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes confondues (46,47). Cependant, une vaste méta-analyse n'est

pas parvenue à mettre en évidence d'effet cardiovasculaire des chélateurs du phosphore sur la mortalité (48). Toutes les catégories de chélateurs ont cependant un effet sur les taux de phosphore et de PTH qu'ils font diminuer de façon globalement comparable (48). Les chélateurs calciques peuvent induire des hypercalcémies et favorisent la survenue de l'OA (22,33) de sorte que les KDIGO conseillent de limiter leur usage chez les dialysés (13). Cependant, aucun avantage des chélateurs non calciques du phosphore n'a été retrouvé sur la mortalité ni sur aucun facteur clinique par rapport aux chélateurs calciques du phosphore (48,49). De fait, une controverse existe sur l'utilisation préférentielle des chélateurs non calciques dont le coût est largement supérieur au coût des chélateurs calciques du phosphore (50).

Les analogues de la vitamine D regroupent le calcitriol et ses dérivés : le doxercalciferol, le paricalcitol et l'alfacalcidol. Tous sont des formes actives de la vitamine D pouvant s'administrer oralement ou en IV. Il s'agit de traitements principalement de l'HPTS résistante aux thérapeutiques précédentes. Aucune étude n'a mis en évidence d'effet direct de ses thérapeutiques sur la mortalité ou le risque de fracture. Ce sont en revanche des traitements efficaces de l'HPTS sont leurs effets secondaires. Cette classe thérapeutique favorise en effet l'hypercalcémie, l'OA et possiblement les calcifications vasculaires ce qui rend délicat leur administration. Leur bénéfice sur la mortalité, malgré les espoirs suscités sur la base d'études observationnelles n'est pas démontré (44,51–54).

La parathyroïdectomie était le traitement de référence pour les HPTS réfractaires malgré les traitements précités. Depuis l'avènement du cinacalcet, ses indications, souvent basées sur des PTH se sont restreintes (45). Elle semble cependant efficace sur la prévention des complications osseuses de l'HPTS et certaines études observationnelles ont mis en évidence un rôle bénéfique sur la mortalité (55,56).

Le cinacalcet a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2004 pour le traitement des hyperparathyroïdies chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale. Il est essentiellement utilisé en cas d'échec des traitements conventionnels déjà disponibles ou en cas de contre-indication à la parathyroïdectomie. Quatre essais thérapeutiques en double aveugle et une méta-analyse les regroupant ont mis en évidence

versus placebo une réduction du risque de parathyroïdectomie, de fracture, d'hospitalisation pour motif cardio-vasculaire (57,58).

Cunningham et al ont, dans une méta-analyse, retrouvé, en faveur du cinacalcet, une amélioration des mesures de qualité de vie versus placebo, dans les domaines suivants : capacités fonctionnelles physiques et douleur (58). Les sujets étudiés étaient cependant prévalents pour l'HPTS et plus jeunes dans le groupe cinacalcet.

Plus récemment l'étude ADVANCE, étude interventionnelle visant à évaluer la progression des calcifications coronaires sous cinacalcet versus doses flexibles d'analogues de la vitamine D, malgré un échec sur le critère de jugement principal, a retrouvé un léger effet positif du cinacalcet sur les calcifications de la valve aortique (59). Cet essai a cependant été critiqué en raison des doses plus importantes d'analogues de la vitamine D prescrits dans le groupe contrôle qui ont éventuellement pu favoriser les calcifications vasculaires chez ces patients (60).

Une étude multicentrique de forte puissance nommée EVOLVE est récemment parue (12). Cet essai thérapeutique contrôlé randomisé en double aveugle sur près de 4000 patients avec constitution de groupes parallèles avait pour but de comparer l'efficacité de la prescription de cinacalcet versus placebo sur un critère composite étant le temps de survenue du décès ou du premier événement cardiovasculaire non fatal. EVOLVE n'a pas retrouvé de différence selon les groupes de traitement en analyse en intention de traiter. D'une part, les patients sous cinacalcet étaient plus âgés d'un an que les patients sous placebo. D'autre part, l'étude a été marquée par un taux important de sortie de protocole : 62% du groupe cinacalcet ont en effet pris ce traitement de manière discontinue tandis que 19,8% des patients du groupe placebo ont reçu du cinacalcet. Ce résultat montre les difficultés rencontrées dans le domaine de l'hyperparathyroïdie à changer les pratiques des néphrologues, y compris dans le cadre des essais cliniques et ce, malgré l'absence d'efficacité prouvée du cinacalcet sur la mortalité. Il illustre aussi le manque de motivation des patients à prendre un traitement qu'ils ne comprennent pas toujours. L'échec d'EVOLVE a été d'autant plus regrettable qu'un certain nombre de données indiquent qu'il aurait peut-être été possible de démontrer un réel bénéfice. Ainsi, une analyse per-protocole d'EVOLVE sur un tiers des sujets inclus initialement a retrouvé une diminution du risque relatif de

mortalité toutes causes confondues de 17% ($p=0.009$) et une diminution du risque relatif de survenue du critère de jugement principal de 15% ($p=0.003$) (12).

Enfin, une méta-analyse des essais randomisés contrôlés a été publiée par SC Palmer et al et n'a pas retrouvé d'effet du cinacalcet sur la mortalité toutes causes au prix d'importants effets secondaires. Les auteurs ont en outre précisé que des résultats d'essais additionnels n'avaient que peu de chance de changer la solidité de leurs conclusions (61).

Komaba et al ont réalisé une étude coût-utilité du cinacalcet et ont retrouvé que les parathyroïdectomies évitées par le cinacalcet induisaient un surcoût de 50 000\$ par QALY gagnée (62). Ces résultats remettent en question l'intérêt du cinacalcet par rapport à la parathyroïdectomie lorsqu'aucune transplantation rénale n'est envisagée à moyen terme. A ce jour, les indications respectives du cinacalcet et de la parathyroïdectomie sont donc mal définies.

La problématique de la prise en charge des TMO-MRC

La prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire reste encore très peu consensuelle malgré les KDIGO et plusieurs problématiques exposées ci-dessous peuvent être avancées.

D'une part, les traitements employés dans l'HPT sont caractérisés par leur marge thérapeutique parfois étroite et par la très forte variabilité interindividuelle. Deux patients peuvent en effet présenter deux états osseux diamétralement opposés à PTH égales (35,37).

D'autre part, une éventuelle sur-correction de l'hyperparathyroïdie expose à la survenue d'une ostéopathie adynamique et au développement plus rapide de calcifications vasculaires (37,60).

La plupart des essais thérapeutiques imposent l'emploi de thérapeutiques standardisées qui sont généralement très codifiées, souvent éloignées des pratiques cliniques, voire parfois critiquables (60). Ils ont pour limites de ne pas toujours tenir compte

de la variabilité des indications, de la complexité du terrain médical et des co-prescriptions qui sont particulièrement nombreuses chez les patients dialysés chroniques (63). Leurs conclusions sont donc parfois difficilement extrapolables.

Il est également probable que les patients traités pour HPTS présentent des profils clinico-biologiques différents avec des particularités propres pour laquelle une stratégie généraliste ne serait pas forcément adaptée (64).

De plus, comme cela a été critiqué dans l'étude ADVANCE, la prescription ou la non prescription d'un traitement dans l'HPTS induit assez fréquemment des modifications du reste du traitement pour tenter de limiter les variations de calcium, phosphore et PTH. Ces pratiques, si elles semblent légitimes, gênent cependant l'interprétation des essais thérapeutiques (60).

Enfin, la large prescription en pratique clinique du cinacalcet, parfois hors AMM, induit le traitement de certaines catégories de patients pour lesquels le bénéfice clinique n'est pas certain. L'échec de l'étude EVOLVE l'a rappelé (12).

Article

Introduction

Les troubles du métabolisme phosphocalcique liés à la maladie rénale chronique (TMO-MRC) surviennent précocement dans la maladie rénale chronique et sont une complication quasi constante au stade terminal (13,45,65). L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est probablement la plus étudiée bien que sa fréquence soit relativisée (9,16) et que ses complications les plus emblématiques soient devenues exceptionnelles grâce à sa prise en charge plus précoce (38,66).

Le diagnostic d'HPTS peut parfois être difficile. La valeur diagnostique de la PTH seule, en dehors de valeurs extrêmes, est remise en question, en raison de sa variabilité inter et intra-individuelle et de sa faible association avec l'histologie osseuse (35,67). Une étude de Barreto a ainsi souligné les limites des anciennes recommandations K/DOQI (37). Le dosage des phosphatases alcalines osseuses ou totales a également été mis en avant pour le diagnostic d'HPTS mais reste insuffisant (68–70). Le gold standard reste l'étude histomorphométrique d'une biopsie osseuse mais n'est cependant pas réalisable en pratique clinique quotidienne (35,37,38). De fait, les recommandations internationales KDIGO préconisent de ne plus utiliser la PTH seule pour ce diagnostic et de suivre les tendances évolutives de la PTH (13).

L'HPTS était classiquement décrite comme associée avec le décès et les maladies cardiovasculaires (29,71,72). Le retentissement cardiovasculaire d'une élévation modérée de la parathormone (PTH) est cependant aujourd'hui rediscuté, tandis que les conséquences de l'hyperphosphatémie chronique sont davantage mises en avant et que la physiopathologie de la maladie est mieux comprise (10,24,73–75). De plus, aucune étude randomisée n'a à ce jour démontré le bénéfice potentiel d'un des traitements actuels pour la prise en charge de l'HPTS (12,48,54,61,76).

Il est important de souligner que la plupart des études précédemment réalisées considèrent les patients atteints de TMO-MRC comme étant une population homogène à laquelle une stratégie thérapeutique unique doit être appliquée (12,57). Cependant, cette

vision est contestée par certains auteurs qui insistent sur la nécessité d'approches plus individualisées (64,77).

La majorité des études réalisées sur l'HPTS n'évaluent que l'effet d'une thérapeutique sur les paramètres phosphocalciques en début ou fin d'étude, négligeant l'évolution biologique entre ces deux points et donc le délai et la constance de l'atteinte des cibles thérapeutiques. D'autre part elles concernent le plus souvent des patients prévalents pour l'HPTS et n'évaluent les paramètres biologiques que de manière séparée (57,78,79). Il est cependant probable que les différents paramètres biologiques utilisés en pratique pour monitorer les TMO-MRC sont interdépendants et les KDIGO soulignent la nécessité pour les études à venir d'étudier ces paramètres en association (13,80).

Nous émettons l'hypothèse que plusieurs profils d'évolution distincts existent parmi les patients atteints d'HPTS et que l'appartenance à l'un de ces profils évolutifs est lié au pronostic. En nous basant sur une étude observationnelle prospective regroupant des patients dialysés avec une élévation récente de la PTH et en combinant plusieurs paramètres biologiques, nous escomptons améliorer la compréhension et la prise en charge diagnostique de l'HPTS. Nous utilisons une méthode statistique, jamais utilisée jusqu'à présent pour l'analyse des TMO-MRC : la méthode de modélisation de trajectoire basée sur les groupes (GBTM ou group-based trajectory modeling) (81).

Les objectifs de ce travail sont (1) d'identifier des groupes d'individus avec des trajectoires similaires de calcémie, de PTH et de phosphatémie à partir des données biologiques recueillies au cours du suivi; (2) de comparer les caractéristiques des patients, les données biologiques, les traitements employés, la survie et la fréquence des parathyroïdectomies selon le groupe de trajectoire des patients

Patients et méthodes

Design de la cohorte EPHEYL

Pour ce travail, la base de données de l'étude EPHEYL (Etude PHarmacoEpidemiologique de l'hYperparathyroïdie en Lorraine) a été utilisée. EPHEYL était une étude observationnelle, prospective, de cohorte, multicentrique de pharmacoépidémiologie suivant des patients atteints d'HPTS dialysés en région Lorraine. EPHEYL visait à décrire les indications, l'efficacité, et la tolérance en situation de pratique quotidienne des interventions prescrites pour contrôler l'HPTS. Aucun changement dans la prise en charge quotidienne des patients n'était prévu par le protocole. La période d'inclusion s'est étendue de décembre 2009 à mai 2012. Les patients inclus ont été suivis pendant deux ans. Le suivi s'est terminé en mai 2014.

Population de l'étude

Le registre REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie) recueille des données sur l'ensemble des patients en dialyse chronique en Lorraine (82). Etaient éligibles pour être inclus dans la cohorte EPHEYL : les patients recensés par le registre REIN, dialysés depuis au moins 3 mois dans une des structures de Lorraine, n'ayant jamais eu de PTH au-delà de 500pg/mL ni bénéficié de parathyroïdectomie ou de prescription de cinacalcet.

Durant la période d'inclusion, une attachée de recherche clinique a régulièrement visité les centres de dialyse participants à l'étude pour recenser les patients éligibles répondant à un des critères d'inclusion pour la cohorte EPHEYL et les inclure consécutivement. Ces critères étaient : la survenue pour la première fois d'un niveau de PTH dépassant 500pg/mL ou d'une prescription de cinacalcet. EPHEYL visait initialement à décrire les indications thérapeutiques et l'obtention de cibles thérapeutiques selon les traitements utilisés pour traiter l'HPTS des patients dialysés. Nous avons exclu, pour le présent travail, les patients inclus dans la cohorte EPHEYL pour prescription de cinacalcet qui avaient une PTH inférieure à 500pg/mL. La date d'inclusion correspondait au jour de prélèvement du premier taux sérique de PTH dépassant le seuil de 500pg/mL.

Données recueillies

Les données sociodémographiques, les antécédents médicaux, la technique et les paramètres de dialyse ont été obtenus à partir du registre REIN. Elles comprenaient l'âge à l'inclusion dans la cohorte EPHEYL, le sexe, l'IMC, le statut professionnel, le statut administratif du centre de dialyse, la technique de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), la fonction rénale résiduelle, la nature de l'abord vasculaire (en cas d'hémodialyse), l'administration d'agent stimulateur de l'érythropoïèse, l'ancienneté de la dialyse, la néphropathie initiale, les comorbidités, notamment cardiovasculaires et la présence d'un handicap.

Nous avons recueilli à partir des dossiers médicaux à l'inclusion puis tous les trois mois, les taux sériques de PTH, de phosphatases alcalines, de phosphate, de calcium total, de vitamine D native, d'albumine et de bicarbonate lorsqu'ils étaient disponibles. Nous avons également recueilli les normes de laboratoire et la nature des kits de dosages utilisés pour l'albumine et la PTH sérique afin d'estimer le rapport PTH/norme supérieure du laboratoire (35).

Nous avons également recueilli à partir des dossiers médicaux à l'inclusion et tous les trois mois au cours du suivi, les traitements de l'hyperparathyroïdie mis en place, la teneur en calcium du bain de dialyse et la réalisation d'une parathyroïdectomie. En cas de prescription de cinacalcet, nous avons recherché tous les trois mois, la mention d'effets secondaires dans le dossier médical. Les prescriptions médicamenteuses ont été exprimées en fréquence de prescription et en nombre de jours de prescription par patient.

Nous avons enfin collecté à l'inclusion, les antécédents et événements cliniques potentiellement en lien avec l'HPTS (fracture, goutte, arthrose, arthrite, ostéoporose, canal carpien, calciphylaxie) et les signes cliniques potentiellement liés à l'HPTS (altération de l'état général, paresthésie, tétanie, prurit, arthralgies, douleurs osseuses, calciphylaxie, faiblesse musculaire).

A partir des données cliniques, nous avons estimé l'index de comorbidités de Charlson (83).

Analyse statistique

Les différentes données recueillies ont été décrites pour les variables qualitatives par les effectifs et les fréquences et pour les variables continues par les moyennes et écarts-types.

Afin d'identifier des sous-groupes de patients partageant des trajectoires similaires pour chacun des paramètres testés, nous avons utilisé la méthode de GBTM (81,84).

L'évolution de la phosphatémie, de la calcémie et du rapport PTH/norme supérieure du laboratoire a été modélisé grâce à la procédure SAS PROC TRAJ (81,85). Cette procédure est une extension du logiciel de statistiques SAS® qui adapte un modèle de mélange de type semi-paramétrique à des données longitudinales par la méthode du maximum de vraisemblance. Dans EPHEYL, le nombre de mesures utilisées était au maximum de 9 pour chaque paramètre (une mesure à l'inclusion puis une mesure tous les trois mois pendant deux ans). Lorsque plusieurs valeurs étaient relevées pour un paramètre biologique sur un même intervalle de temps chez un même patient, nous avons utilisé la valeur médiane. Nous avons testé un modèle de Poisson censuré indexé à zéro et un modèle normal censuré. Des modèles définissant de deux à six groupes de trajectoires ont été testés. Pour chaque trajectoire, nous avons testé plusieurs modèles d'ordre croissant allant de modèles définis par l'intercept seul à des modèles cubiques. Pour déterminer quel modèle était le plus performant, nous avons utilisé le Bayesian information criterion (BIC). Le nombre de trajectoire et l'ordre des équations a été modifié comme décrit précédemment jusqu'à ce que le modèle le mieux ajusté soit trouvé par l'utilisation de la formule suivante : $2(\Delta\text{BIC}) > 2$ (81). Nous n'avons pas inclus dans le modèle de variable dépendante ou indépendante du temps.

Le modèle retenu pour les analyses ultérieures était le modèle quadratique à 4 trajectoires basé sur une loi de Poisson censurée indexée à zéro.

Chaque patient s'est vu assigner le groupe pour lequel la probabilité d'appartenance était la plus élevée. Une probabilité d'assignation inférieure à 0,7 a été considérée comme médiocre tandis qu'une probabilité d'assignation supérieure ou égale à 0,9 a été considérée comme excellente.

Les caractéristiques et les autres données biologiques (phosphatases alcalines, calcémie ionisée, albumine, bicarbonatémie, protidémie) des patients ont été comparées selon le groupe de trajectoire en analyse bivariée. Nous avons réalisé un test du χ^2 ou un test exact de Fischer pour les variables qualitatives et une analyse de variance ou un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Lorsqu'une différence était mise en évidence, nous avons réalisé des comparaisons 2 à 2 par test t de Bonferroni ou par chi-2 en adaptant le risque alpha par correction de Bonferroni. Ces autres données biologiques étant répétées dans le temps, elles ont été comparées selon les groupes de trajectoires par analyse de variance multivariée (MANOVA).

La survie des patients selon le groupe de trajectoire a été étudiée par le test du log-rank et des courbes de Kaplan-Meier.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS[®], version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Validité du modèle

Afin de tester la robustesse du modèle, et de tenir compte des incertitudes liées à la répartition des groupes de trajectoire, nous avons procédé à un tirage aléatoire de deux tiers de notre échantillon soit 179 patients. Ces patients ont été assignés à un groupe de trajectoire par itération du modèle de GBTM. Nous avons alors effectué une calibration du modèle par le chi-2 de Hosmer et Lemeshow. La répartition des groupes et les probabilités d'assignation ont également été étudiées tel que préconisé par Nagin et Odgers (84).

Analyse de sensibilité

Sur la période d'étude, les patients ayant un faible nombre de relevés biologiques ont un risque plus élevé d'avoir une probabilité médiocre d'assignation à un groupe. Nous avons donc répété les analyses en excluant du modèle tous les patients n'ayant pas eu au moins

une valeur biologique sur 4 temps différents. Nous avons calculé le coefficient kappa de Cohen pour évaluer la concordance de classement des groupes de trajectoires avec et sans exclusion des patients avec moins de 4 valeurs biologiques.

Gestion des données manquantes

Lorsque le kit de dosage et la norme de laboratoire étaient manquants, nous avons considéré que le kit utilisé était le kit majoritairement utilisé dans le centre au moment du dosage. Au besoin et en cas de doute, nous avons contacté les laboratoires où les mesures ont été réalisées. La méthode de GBTM peut être appliquée lorsqu'une ou plusieurs valeurs sont manquantes.

Lorsque pour un traitement donné, aucune date de début n'était disponible, et que ce traitement n'était effectivement pas reporté lors du point trimestriel, nous avons considéré que le traitement avait été débuté à l'exact milieu du trimestre soit 45 jours avant sa première mention. De même, pour les dates d'arrêt de traitement non disponibles, nous avons situé l'interruption du traitement 45 jours après la dernière mention de la thérapeutique en question.

Considérations éthiques

L'étude a été conduite en accord avec la réglementation Française concernant les études pharmacoépidémiologiques (86). Les accords de la commission nationale et libertés (CNIL : n°904163) et du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche de Lorraine (CCTIRS : n°0428) ont été obtenus pour le registre REIN et les études ancillaires. Un formulaire d'information a été remis à toutes unités de dialyse et chaque patient a reçu une feuille d'information personnelle à l'initiation de la dialyse. Les patients s'opposant à l'utilisation de leurs données n'ont pas été inclus dans l'étude.

Résultats

Composition des groupes et caractéristiques des patients

De décembre 2009 à mai 2012, nous avons identifié 2137 patients dialysés depuis au moins trois mois en Lorraine avec une PTH<500ng/L. Parmi eux, 305 patients ont été inclus dans la cohorte EPHEYL et 269 sujets remplissaient les critères de sélection. Ces données sont résumées dans le diagramme de flux (Figure 1).

Par patient, nous avons exploité un nombre moyen de $6,94 \pm 2,19$ mesures de PTH (nombre médian de dosages de PTH par patient : 8 ; 1^{er} et 3^{ème} quartile respectivement à 6 et 9), de $7,75 \pm 2,19$ mesures de phosphore (médiane=9 ; Q1-Q3=7-9), de $7,81 \pm 2,02$ (médiane=9 ; Q1-Q3=7-9). L'analyse en GBTM avec le modèle normal censuré a produit des résultats difficilement exploitables, allant jusqu'à l'identification de 7 groupes distincts, parfois de petite taille. L'analyse en GBTM avec le modèle de Poisson indexé à zéro a permis la définition de 4 groupes distincts de patients avec des profils de trajectoire similaires au sein de la cohorte (Figure 2).

Le premier groupe comprenait 34 patients (12,6% de l'échantillon) présentant en moyenne une diminution rapide et importante de la PTH associée à une phosphatémie moyenne décroissante et proche de la norme. La calcémie moyenne dans ce groupe était également plus basse en début d'étude par comparaison aux autres groupes. Nous l'appellerons dans le texte « groupe diminution rapide ».

Le deuxième groupe comprenait 98 patients (36,4%) présentant une diminution progressive et continue de la PTH au cours du temps avec une phosphatémie stable et intermédiaire (groupe diminution progressive).

Le troisième groupe comprenait 105 patients (39,0%) présentant une diminution lente de la PTH avec une phosphatémie moyenne relativement élevée (groupe diminution lente et phosphatémie élevée).

Le quatrième groupe comprenait 32 patients (11,9%) gardant tout au long de l'étude une PTH et une phosphatémie élevées. Ces patients avaient par ailleurs un rapport PTH/norme du laboratoire significativement plus élevé ($12,6 \pm 5,6$) dès l'inclusion. Une légère

décroissance de la calcémie était également notée chez ces patients (groupe HPTS non contrôlée).

Les relevés biologiques de chaque groupe durant la période de suivi sont comparées dans le tableau I. Il existe une différence significative selon les groupes de trajectoire pour les phosphatases alcalines au cours du suivi qui est confirmée par l'analyse par MANOVA ($p < 0,0001$). Dans chaque groupe et quel que soit le paramètre biologique, les valeurs prédites par le modèle ne différaient pas des valeurs observées, à l'exception des groupes «diminution rapide» et «diminution progressive» pour la PTH à 3 mois (figure 2).

Les patients du groupe avec une «HPTS non contrôlée» étaient en moyenne plus jeunes ($54,1 \pm 19,4$ ans dans le groupe «HPTS non contrôlée» contre $68,8 \pm 14,6$ ans, $68,5 \pm 13,6$ ans et $67,2 \pm 14,9$ ans dans les autres groupes ; $p < 0,0001$). Les patients de ce groupe avaient également un index de comorbidités de Charlson inférieur en comparaison avec les patients des trois autres groupes (Tableau II). Les patients du groupe «diminution rapide» étaient moins souvent dialysés en association médicale que les patients des autres groupes (17,6% pour ce groupe contre 30,6%, 45,7% et 43,7% pour les autres groupes, $p = 0,004$). Il n'y avait pas de différence significative pour les autres variables comparées, hormis pour l'activité professionnelle.

A l'inclusion, l'atteinte simultanée des trois cibles KDIGO était obtenue pour 14,87% de l'ensemble des patients à l'inclusion contre 16,67% des patients au terme du suivi. Aucune différence significative n'était mise en évidence selon le groupe (tableau III). Les comparaisons deux à deux réalisées en cas de test significatif pour l'ensemble des données ont retrouvé une fréquence inférieure d'atteinte des cibles KDIGO pour la PTH à l'inclusion et à 24 mois pour le groupe «HPTS non contrôlée» par rapport au groupe «diminution progressive» ($p = 0,003$ à l'inclusion et $p = 0,0002$ à 24 mois) et au groupe «diminution lente et phosphatémie élevée» ($p < 0,0001$ à l'inclusion et $p < 0,0001$ à 24 mois).

Description des pratiques

La durée moyenne hebdomadaire de dialyse chez les patients hémodialysés était de 12 heures et 2 minutes \pm 1 h et 56,7 minutes). Aucune différence significative n'était constatée selon le groupe de trajectoire.

Au total, sur l'ensemble du suivi, 58,4% des patients de la cohorte auront bénéficié d'au moins une prescription de cinacalcet (figure 3). Les proportions de patient ayant bénéficié d'au moins une prescription d'analogues de la vitamine D, de vitamine D native, de chélateurs non calciques du phosphore et de chélateurs calciques du phosphore étaient respectivement de 31,6%, de 78,4%, de 66,2% et de 79,2% (figure 4).

Les durées totales de prescription ne différaient pas selon le groupe de trajectoire quel que soit la classe thérapeutique utilisée (Tableau IV). Les patients du groupe «diminution rapide» recevaient plus fréquemment du cinacalcet en début d'étude au 3^{ème} et 6^{ème} mois de suivi et les patients du groupe «HPTS non contrôlée» recevaient plus fréquemment du cinacalcet en fin d'étude au 24^{ème} mois de suivi (Figure 3). La majorité des patients sous cinacalcet a présenté un effet secondaire sous ce traitement (85,35%). La fréquence d'hypocalcémie sous cinacalcet a atteint 79,62% des patients traités. Hormis les nausées pour 12,10% des patients, les autres effets secondaires étaient présents chez moins de 1% des patients. Aucune différence significative n'était notée selon les groupes pour les effets secondaires du cinacalcet.

Le nombre de parathyroïdectomies était de 8 sur l'ensemble de la cohorte (3,0%). La moitié de ces parathyroïdectomies étaient réalisées chez les patients du groupe «HPTS non contrôlée» après un suivi moyen de $464,5 \pm 175,3$ jours. Deux parathyroïdectomies étaient réalisées dans le groupe diminution lente et phosphatémie élevée après 368 et 447 jours de suivi ($407,5 \pm 55,86$ jours). Une parathyroïdectomie était réalisée chez un patient du groupe «diminution progressive» après 181 jours de suivi et une parathyroïdectomie était réalisée chez un patient du groupe «diminution rapide» après 202 jours de suivi.

Survie

Le suivi moyen dans l'étude a été de $620,0 \pm 195,3$ jours. Un total de 83 patients a quitté l'étude avant le terme du suivi dont 54 (20,1%) en raison de la survenue d'un décès et 26 (9,7%) d'une greffe rénale. Deux patients ont déménagé et une patiente a arrêté la dialyse pour récupération de fonction rénale.

La survie ne différait pas selon le groupe de trajectoire attribué ($p=0,24$). Les durées de suivi ne différaient pas selon les groupes. Les courbes de Kaplan-Meier sont présentées figure 4. Le nombre de décès était insuffisant pour permettre la réalisation d'une analyse multivariée.

Validité des données

Les probabilités moyennes d'assignation pour les patients du groupe 1 était de 0.89 ± 0.17 , de 0.84 ± 0.18 pour les patients du groupe 2, de 0.84 ± 0.19 pour les patients du groupe 3, de 0.99 ± 0.23 pour les patients du groupe 4. La proportion de patients avec une probabilité d'assignation à un groupe inférieure à 0,7 était respectivement de 17,6%, de 22,4%, de 27,6% et de 6,3%.

La calibration du modèle était satisfaisante quel que soit le groupe de trajectoire. Les tests de Hosmer et Lemeshow réalisés étaient non significatifs.

L'analyse par GBTM après exclusion de 18 patients avec moins de quatre biologies au cours du suivi n'a pas changé significativement les résultats de l'étude (Tableau V). La répartition des patients selon les groupes était conservée et la forme des trajectoires était similaire. 12,7% des sujets étaient attribués au groupe 1, 35,5% au groupe 2, 39,4% au groupe 3 et 12,4% au groupe 4. La concordance entre les groupes avant et après exclusion de ces patients était estimée par le coefficient de kappa à 0,9942.

Discussion

Dans cette étude, nous avons identifié quatre groupes distincts de patients présentant avec des profils d'évolution des paramètres phosphocalcique similaires. Ces groupes ont notamment des trajectoires différentes de PTH et de la phosphorémie. Ces différents profils évolutifs sont le reflet de situations rencontrées en pratique quotidienne par les cliniciens (64).

L'originalité de la méthodologie est un des principaux points forts de l'étude. La méthode de GBTM, a été initialement développée pour un usage en psychologie et criminologie afin d'identifier différents profils d'agressivité ou de délinquance au sein d'une population et d'estimer la probabilité de chaque individu d'appartenir à un des groupes de trajectoires définis (81). Son utilisation dans d'autres domaines et notamment en médecine est croissante (87–89). La méthode de GBTM présente en effet l'avantage de définir des groupes sur une base statistique et de prendre en compte les données de manière longitudinale (85,90). Elle évite ainsi de devoir utiliser des critères subjectifs ou objectifs mais ponctuels pour définir des groupes de comparaison. Cet avantage est particulièrement intéressant dans le domaine des TMO-MRC parce que la PTH est un marqueur diagnostique présentant une forte variabilité qui rend l'interprétation d'un dosage ponctuel difficile et potentiellement lourd de conséquences (35,36,38,67,91,92). A notre connaissance, aucune étude n'a encore utilisé cette technique statistique pour les TMO-MRC. Un autre avantage essentiel tient à sa capacité à combiner différentes évolutions biologiques sur des paramètres biologiques différents. Comme souligné par Stevens et al et comme repris par les KDIGO, il n'est plus souhaitable aujourd'hui d'étudier les patients sur un seul paramètre phosphocalcique et il est préférable d'utiliser un outil permettant le suivi des tendances biologiques (13,80). De fait, la technique de GBTM répond bien à ces deux objectifs.

Une autre force d'EPHEYL tient au recueil consécutif et exhaustif de tous les patients dialysés en Lorraine ayant déclaré une HPTS après leur mise en dialyse. EPHEYL a donc inclus des patients une HPTS incidente. Or, la plupart des études suivant l'évolution biologique de l'HPTS dans la littérature concernent des patients prévalents pour l'HPTS pour lesquels on manque d'information sur l'ancienneté de la maladie (29,71,79).

Cependant plusieurs remarques doivent être faites concernant la méthodologie de l'étude. La définition de groupes de trajectoires n'est pas un but en soi mais un moyen de définir et de comparer des groupes de patients en se basant sur des données longitudinales. En effet, la méthode de GBTM peut permettre de définir systématiquement le nombre de groupe demandés. Il est donc nécessaire de s'assurer de la bonne adéquation et de l'intérêt clinique du modèle retenu. Définir des groupes de trajectoires est de fait inutile si les patients des différents groupes ne présentent aucune différence de caractéristiques. Les groupes de trajectoire ne sont pas des groupes matérialisés de patients avec des critères cliniques identifiables a priori mais des groupes de patients présentant des trajectoires similaires biologiques. D'autre part, la reproductibilité des groupes de trajectoires sur un échantillon différent de patients, même avec des critères de recrutement similaires ne peut pas être pleinement garantie. Cependant, en assurant une analyse longitudinale des données, cette méthode statistique permet une analyse plus fine que par la définition de seuils biologiques en début et en fin de suivi. Une perspective à souligner est la possibilité, de combiner la méthode des GBTM avec un score de propension pour permettre d'analyser le devenir des patients en tenant compte des biais d'indication inévitables liés à l'absence de randomisation des groupes (84).

Les patients du groupe «diminution rapide» ont présenté une chute de leur PTH dès le début de l'étude et avaient tendance à être sur-correctés puisque le rapport PTH sur norme du laboratoire approchait 2 dès le 9^{ème} mois de traitement et ce jusqu'à la fin du suivi. Les patients des groupes «diminution progressive» et «diminution lente et phosphatémie élevée» présentaient une baisse plus modérée de la PTH. Les patients de ce dernier groupe présentaient cependant une phosphatémie moins bien contrôlée. Enfin les patients du groupe HPTS ne présentaient pas d'évolution majeure de leur PTH et de leur phosphatémie et pouvaient correspondre à une situation d'HPTS résistante. L'existence d'une différence significative pour les phosphatases alcalines en faveur d'un niveau supérieur chez les patients du groupe «HPTS non contrôlée» est un argument supplémentaire en faveur de la sévérité de l'HPTS dans ce groupe (68) (Tableau I).

La calcémie n'a probablement que peu impacté la définition des groupes de GBTM. En effet, elle ne différait pas selon les groupes de trajectoires. Cependant, la calcémie est une variable biologique extrêmement régulée (18). Elle est de fait peu sujette à des

variations importantes à l'échelle d'une population (92), ce que confirment les faibles écarts-types relevés pour la calcémie au cours du suivi.

Une différence majeure a été constatée entre le groupe intitulé «HPTS non contrôlée» et les trois autres groupes pour l'âge des patients. D'autres différences de caractéristiques ont également été constatées pour l'index de comorbidités de Charlson, le statut du centre de dialyse et le statut professionnel. Il est probable que la différence en âge explique en intégralité les différences constatées sur le statut professionnel et l'index de comorbidités de Charlson (qui est indexé sur l'âge).

Il est difficile de conclure sur les causes de l'évolution biologique hétérogène de ces patients mais certaines pistes peuvent être évoquées. D'une part l'association entre PTH et âge est connue et a déjà été mise en évidence dans la littérature (71). Floege et al ont en effet retrouvé une corrélation négative entre l'âge et la PTH (71). D'autre part, les durées de prescriptions ne différaient pas selon les groupes mais les moments de prescription n'étaient pas toujours identiques, notamment pour le cinacalcet. Dans notre étude, les patients du groupe « diminution rapide » étaient moins souvent suivis par une structure associative. Cette différence peut être expliquée par un effet centre mais peut également être expliquée par la présence de comorbidités contre indiquant la dialyse en structure non médicalisée. Il paraît difficile d'imputer l'évolution biologique chez les patients du groupe HPTS non contrôlé à la simple prescription plus tardive du cinacalcet tant ces patients différaient des patients des trois autres groupes en terme d'âge et de rapport PTH/nome du laboratoire à l'inclusion. D'autre part, ces patients ne semblaient pas être traités de manière moins intensive que les patients des autres groupes de la cohorte.

Notre étude retrouve tout au long du suivi des fréquences faibles d'atteinte simultanée des trois cibles biologiques préconisées par les KDIGO pour les TMO-MRC. Elle confirme ce qui a déjà été souligné dans la littérature à savoir la difficulté d'atteindre ces cibles, notamment pour la phosphorémie (45). La proportion de patients de la cohorte EPHEYL décédés au terme du suivi était en accord avec les résultats fournis par le rapport REIN 2012 sur le taux de mortalité d'environ 120 décès pour 1000 chez les patients dialysés de la classe d'âge [60-69 ans].

La proportion de patients ayant bénéficié de parathyroïdectomie était peu importante dans notre étude, évaluée à 3% de l'ensemble de l'échantillon. Cette fréquence est inférieure à celles rapportées par l'étude COSMOS (6,6% de parathyroïdectomies) et la cohorte Photo-GraphTM (7,1%) qui pourtant incluait des patients avec divers taux initiaux de PTH (45,93). Cette évolution par rapport à ces cohortes plus anciennes est à mettre en perspective avec les 58,4% de patients ayant reçu au moins une fois du cinacalcet. Il est à ce sujet important de noter que la fréquence de patients ayant présenté un effet secondaire sous cinacalcet est élevée dans notre travail. L'essai randomisé EVOLVE avait retrouvé une fréquence d'effets secondaires encore supérieure à plus de 90% de l'effectif mais principalement liée aux troubles digestifs alors que nous avons essentiellement retrouvé des hypocalcémies. D'autre part, dans la plupart des études testant l'efficacité du cinacalcet, la réalisation d'une parathyroïdectomie est vue comme un échec du traitement, un événement à éviter (57,78,79). A ce jour, aucune étude n'a démontré de supériorité du cinacalcet sur la parathyroïdectomie ni d'efficacité du cinacalcet sur la mortalité cardiovasculaire ou toute-cause (12,61). De plus, la parathyroïdectomie a été retrouvée dominante par rapport au cinacalcet dans une étude médico-économique, hormis chez les patients ne pouvant pas bénéficier de la chirurgie (62). Enfin, il existe également des arguments en faveur d'une efficacité de la parathyroïdectomie sur la mortalité cardiovasculaire (55).

Ce travail présente plusieurs limites. D'une part la puissance de l'étude est limitée. Le faible nombre de paramètres significativement différents entre les groupes en est probablement le reflet et certaines différences existantes entre les patients des différents groupes ont pu ainsi ne pas être retrouvées.

D'autre part, d'autres modèles alternatifs à notre modèle auraient pu être discutés. Nous avons fait le choix de n'intégrer que phosphatémie, calcémie et rapport PTH/norme pour l'analyse en GBTM. Il serait intéressant d'analyser les résultats avec utilisation d'autres paramètres biologiques. Nous n'avons pas, par ailleurs, intégré de variable dépendante ou non dépendante du temps à notre modèle. Nous avons fait le choix de baser l'analyse sur la calcémie totale et non ionisée car celle-ci était inconstamment dosée. Nous n'avons pas appliqué de correction basée sur l'albuminémie en raison de l'absence de preuve sur leur fiabilité chez le dialysé (94,95).

EPHEYL étant une étude observationnelle, nous n'avions pas de contrôle sur les conditions et les heures de prélèvement des analyses biologiques. Il est possible que l'absence de standardisation ait eu des conséquences, notamment pour les valeurs de PTH (36,67). De plus, les antécédents et effets secondaires du cinacalcet étant recueillis directement dans les dossiers médicaux, il est possible, et même probable pour les nausées sous cinacalcet, que certaines données manquent.

Enfin, le seuil d'inclusion à 500ng/mL de PTH peut être discuté. La mise en place d'EPHEYL étant antérieure à la publication des KDIGO, nous avons fixé un seuil qui nous semblait suffisamment élevé pour n'inclure que des patients avec une HPTS sévère au vu des anciennes recommandations K/DOQI. Il a cependant été démontré depuis que même à ce seuil, l'HPTS n'est pas certaine (37). Néanmoins, comme EPHEYL est une étude visant à décrire les pratiques quotidiennes et que de nombreux patients restent traités, parfois par cinacalcet à des seuils inférieurs à 9 fois la norme, nous avons fait le choix de ne pas exclure ces patients. La répartition des données pour le rapport PTH/norme du laboratoire montre cependant une médiane élevée et une moyenne élevées et le rapport minimal était à 5,7. Il semble donc peu probable que la cohorte ait compris un nombre important de patients avec une ostéopathie adynamique.

L'inclusion de patients avec un faible nombre de valeurs biologiques n'a eu en revanche que peu d'impact sur les résultats. En effet, le nombre de patients ayant changé de groupe suite à l'inclusion de ces patients a été très faible.

En conclusion, notre étude a permis de mettre en évidence par une méthode originale quatre groupes de patients avec une évolution différente des paramètres phosphocalciques. Ces groupes de patients différaient de manière importante par leur âge. La méthode des GBTM présente un véritable intérêt dans l'analyse des données longitudinales pour les patients avec une HPTS. D'autres études sont nécessaires sur de plus grands échantillons, utilisant d'autres combinaisons de paramètres biochimiques ou combinées avec un score de propension. Nous continuerons à suivre prospectivement, grâce aux données fournies par le registre REIN, le devenir de ces patients et notamment leur survie.

Figures

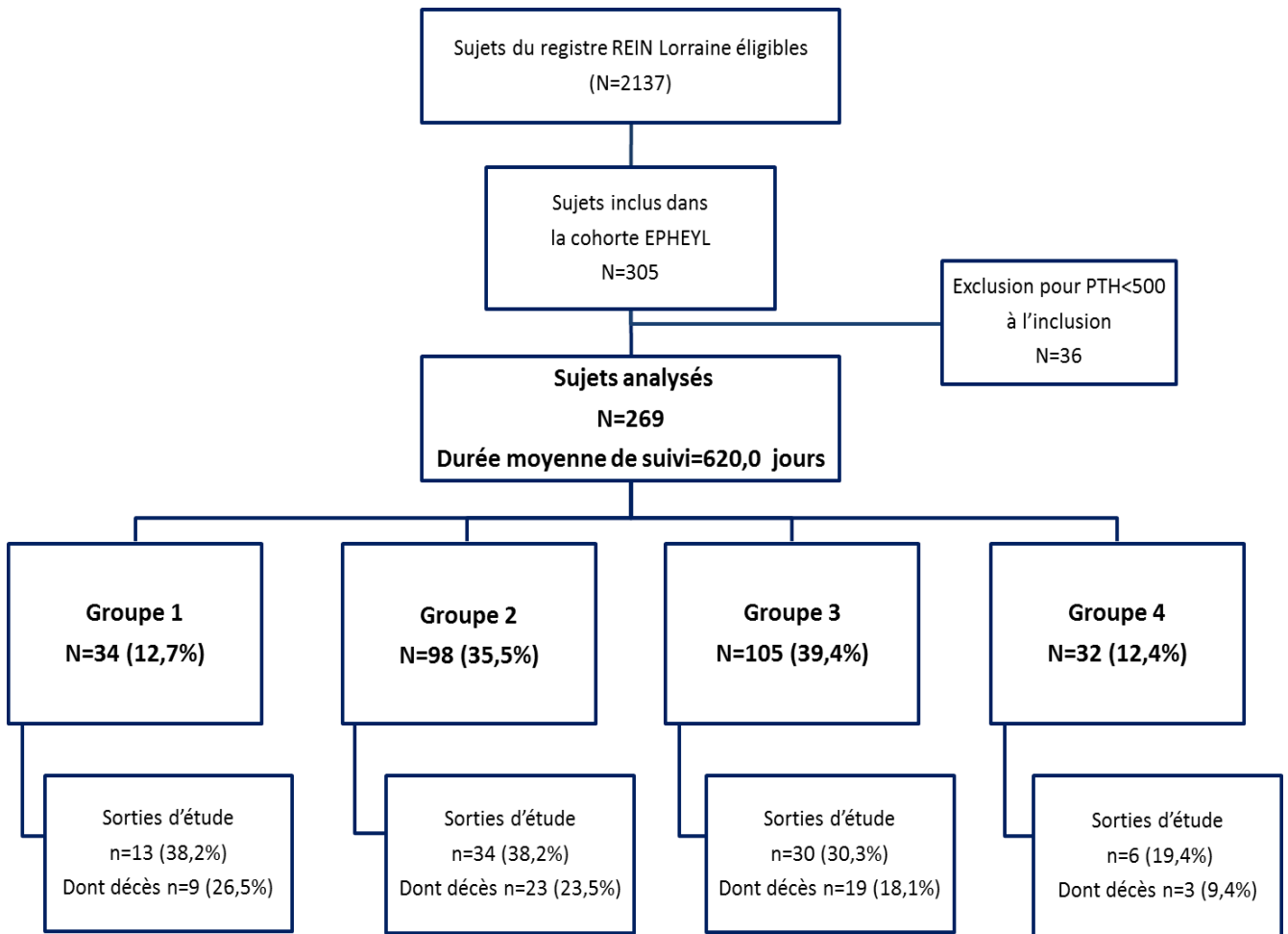
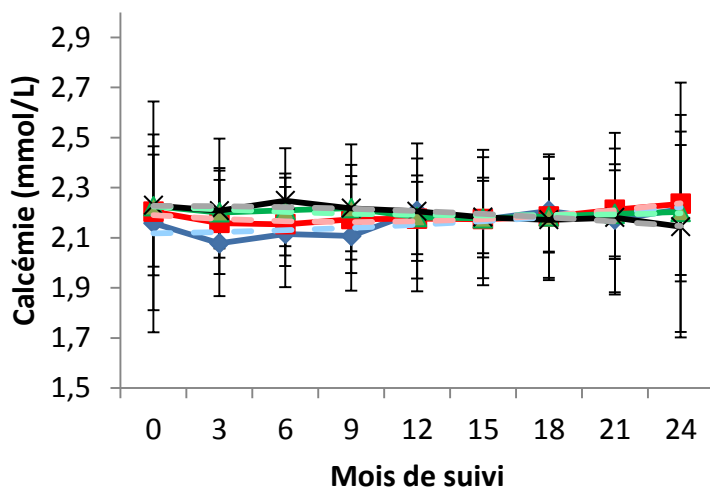
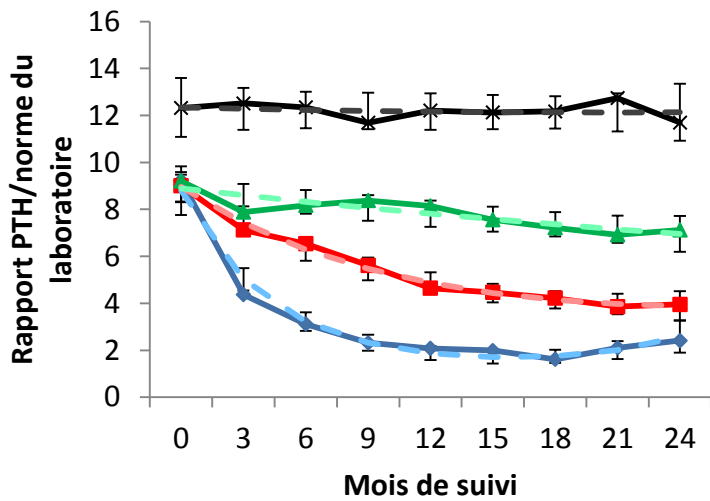


Figure 1. Diagramme de flux



- ◆ Groupe diminution rapide de la PTH
- Groupe diminution progressive de la PTH
- ▲ Groupe diminution lente de la PTH et phosphatémie élevée
- × Groupe HPTS non contrôlée

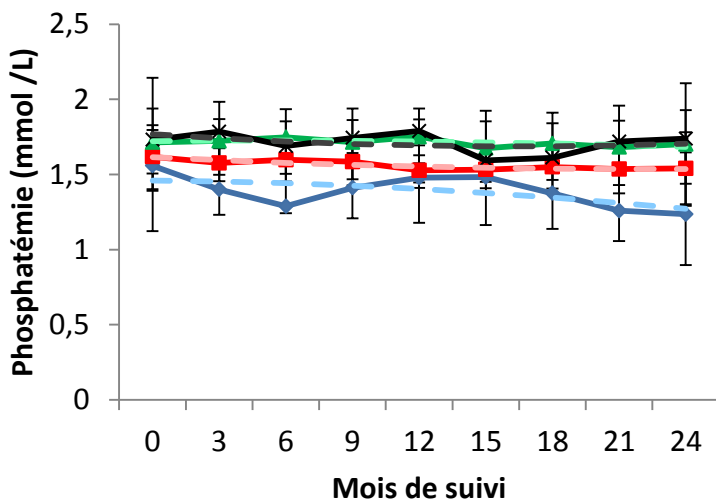


Figure 2. Trajectoires biologiques au cours des deux ans suivant le diagnostic d'HPTS.

Les lignes continues indiquent les trajectoires observées. Les lignes discontinues indiquent les valeurs prédites par les modèles.

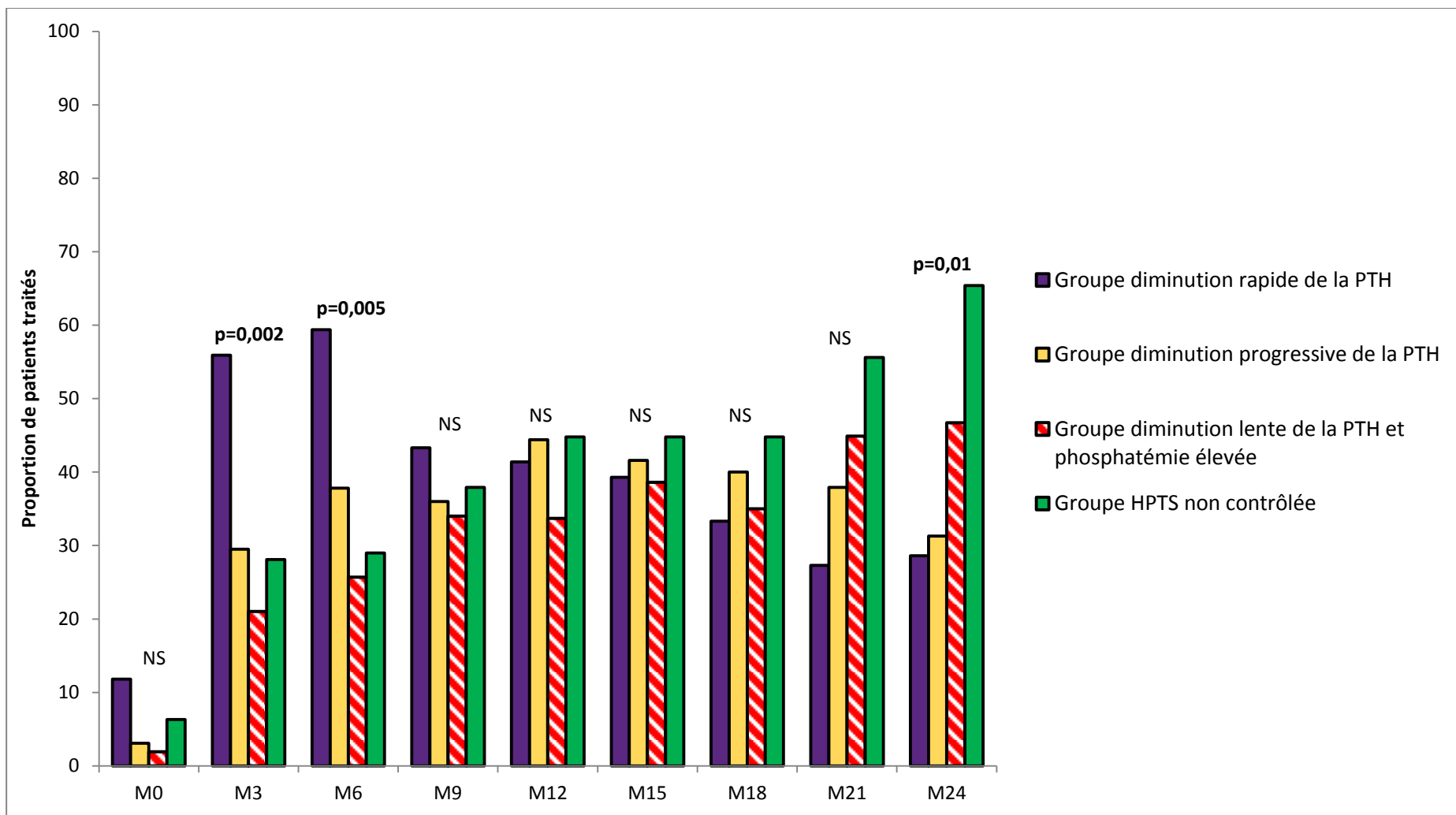


Figure 3. Répartition de la prescription de cinacalcet selon le groupe au cours du suivi

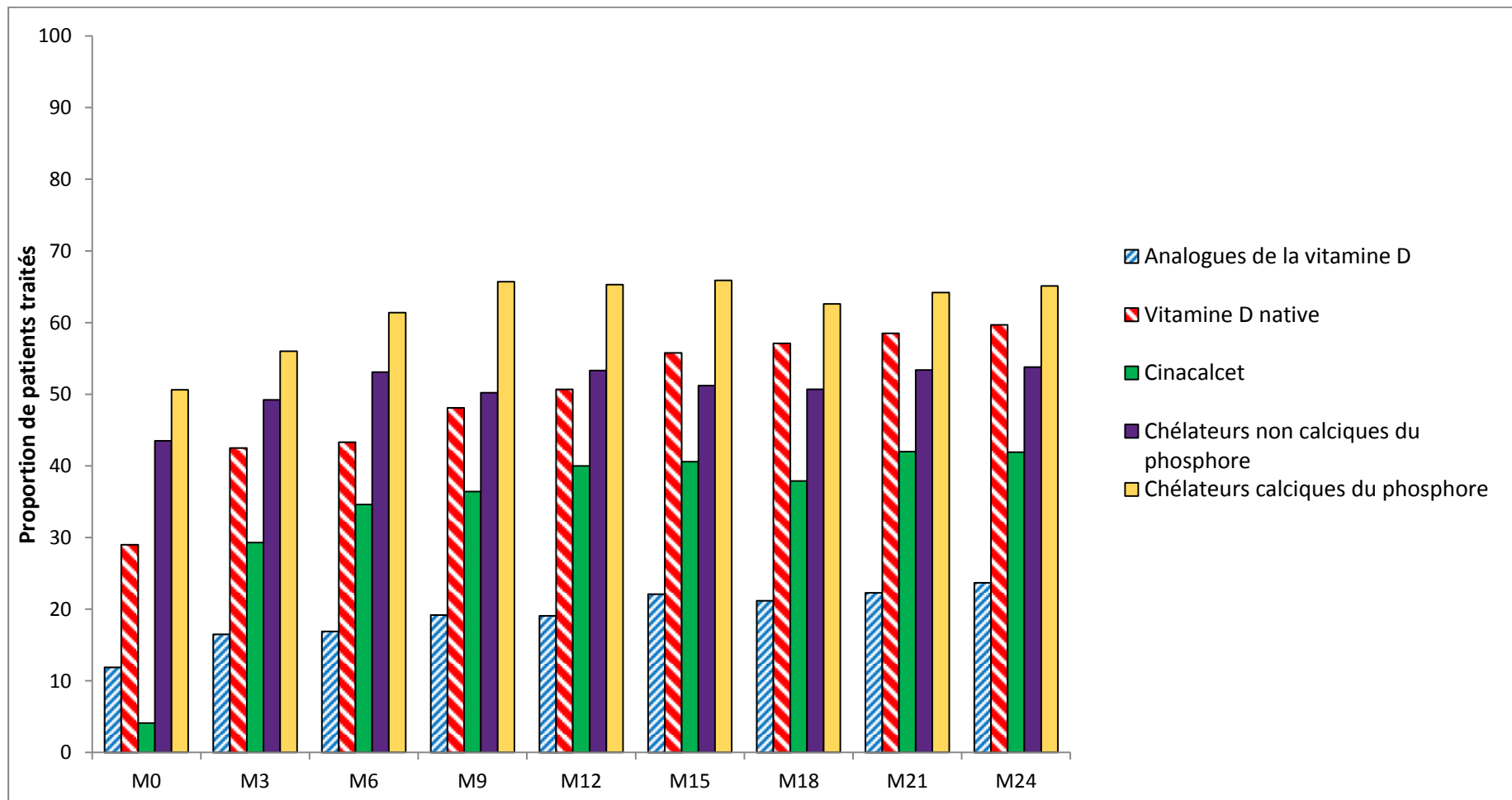
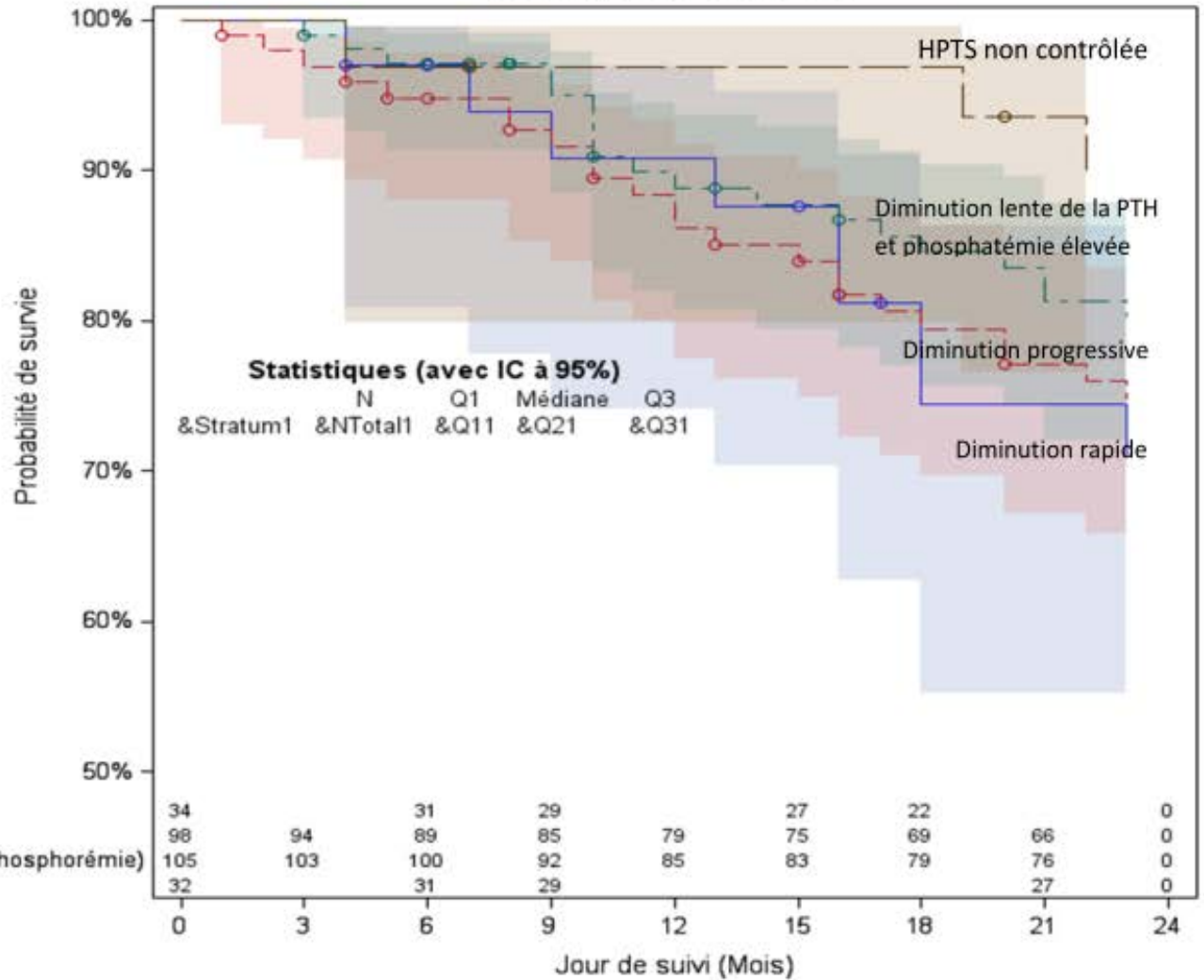


Figure 4. Prescriptions médicamenteuses liées à l’HPTS au cours du suivi.

Evènement = Décès
avec le nombre de sujets à risque



Groupe 1 (Contrôle rapide)
Groupe 2 (Contrôle progressif)
Groupe 3 (Contrôle de la PTH sans contrôle de la phosphorémie)
Groupe 4 (HPTS non contrôlée)

Légende			
&Stratum1	Courbes de survie	Intervalles de confiance à 95%	Censures
			N=&NCensure

Figure 5. Survie selon les groupes

Tableaux

Tableau I. Valeurs biologiques moyennes au cours du suivi selon les groupes de trajectoire

	Groupe diminution rapide			Groupe diminution progressive			Groupe diminution lente et phosphatémie élevée			Groupe HPTS non contrôlée			p**
	N	Moyenne	ET*	N	Moyenne	ET*	N	Moyenne	ET*	N	Moyenne	ET*	
Rapport PTH/norme du laboratoire													
A l'inclusion	34	9,3	3,5	98	8,9	2,5	105	9,1	2,0	32	12,6	5,8	<0,0001
A 3 mois	32	4,6	3,7	72	7,2	2,4	78	8,3	2,8	24	12,5	6,0	<0,0001
A 6 mois	31	3,2	2,9	82	6,5	3,4	85	8,3	2,9	26	12,2	5,6	<0,0001
A 9 mois	28	2,1	1,1	75	5,6	2,6	78	8,4	3,3	29	11,7	4,9	<0,0001
A 12 mois	27	1,9	1,1	80	4,5	2,4	84	8,1	3,5	28	12,3	5,5	<0,0001
A 15 mois	26	2,0	1,5	69	4,4	2,6	74	7,5	3,0	27	12,3	4,9	<0,0001
A 18 mois	25	1,7	1,5	61	3,9	2,0	76	7,2	3,1	27	12,2	5,9	<0,0001
A 21 mois	22	2,1	1,7	63	3,7	1,8	72	7,0	3,2	27	12,7	5,4	<0,0001
A 24 mois	21	2,3	1,5	62	3,8	2,1	64	7,2	3,1	27	11,7	7,1	<0,0001
Calcémie totale (mmol/L)													
A l'inclusion	34	2,1	0,1	98	2,2	0,2	105	2,2	0,2	32	2,2	0,2	0,06
A 3 mois	34	2,1	0,2	97	2,2	0,2	104	2,2	0,2	32	2,2	0,2	0,002
A 6 mois	34	2,1	0,2	92	2,2	0,2	102	2,2	0,2	32	2,2	0,2	0,006
A 9 mois	30	2,1	0,3	89	2,2	0,2	99	2,2	0,2	31	2,2	0,2	0,03
A 12 mois	29	2,2	0,2	83	2,2	0,2	92	2,2	0,2	29	2,2	0,2	0,77
A 15 mois	28	2,2	0,3	76	2,2	0,2	85	2,2	0,2	29	2,2	0,2	1,00
A 18 mois	27	2,2	0,2	74	2,2	0,2	83	2,2	0,2	29	2,2	0,2	0,79
A 21 mois	23	2,2	0,2	69	2,2	0,2	78	2,2	0,2	29	2,2	0,2	0,27
A 24 mois	22	2,2	0,1	66	2,2	0,2	77	2,2	0,2	27	2,1	0,2	0,04
Phosphatémie (mmol/L)													
A l'inclusion	34	1,8	0,6	98	1,7	0,6	105	1,8	0,5	32	1,9	0,5	0,5869
A 3 mois	34	1,4	0,4	96	1,5	0,5	104	1,7	0,5	32	1,8	0,6	<0,001
A 6 mois	33	1,3	0,4	91	1,6	0,5	102	1,8	0,5	32	1,7	0,4	0,0001
A 9 mois	30	1,4	0,6	89	1,6	0,5	100	1,7	0,5	30	1,7	0,7	0,025
A 12 mois	29	1,5	0,6	82	1,5	0,6	92	1,7	0,6	29	1,8	0,5	0,026
A 15 mois	28	1,5	0,6	76	1,5	0,6	84	1,7	0,5	29	1,6	0,4	0,22
A 18 mois	26	1,4	0,6	74	1,6	0,6	81	1,7	0,6	28	1,6	0,5	0,06
A 21 mois	23	1,3	0,6	67	1,5	0,5	76	1,7	0,6	27	1,7	0,4	0,008
A 24 mois	22	1,3	0,5	65	1,5	0,6	77	1,7	0,5	27	1,7	0,5	0,002
Autres valeurs biologiques moyennes													
25-OH vitamine D à l'inclusion (ng/mL)	31	17,2	11,8	67	18,7	12,2	68	20,1	16,2	22	22,5	13,2	0,53
25-OH vitamine D à 24 mois (ng/mL)	10	36,9	17,1	31	26,5	18,0	24	25,8	13,9	13	24,1	12,0	0,22
Phosphatases alcalines à l'inclusion (UI/L)	34	94,5	36,1	96	102,0	46,1	104	98,3	44,5	31	162,1	199,2	<0,001
Phosphatases alcalines à 24 mois (UI/L)	20	86,8	47,1	60	92,7	35,0	58	105,9	49,7	22	184,5	182,0	<0,0001
Albuminémie à l'inclusion (g/L)	33	35,4	5,6	92	36,4	4,3	102	35,8	4,5	31	37,4	4,4	0,28
Albuminémie à 24 mois (g/L)	17	35,1	3,6	54	35,6	5,1	65	36,2	5,4	21	38,1	3,3	0,18
Bicarbonatémie à l'inclusion (mmol/L)	34	22,4	3,3	98	22,2	3,6	103	22,1	3,3	32	22,1	4,3	0,97
Bicarbonatémie à 24 mois (mmol/L)	21	24,1	2,6	63	24,3	3,8	73	23,5	3,5	26	22,6	3,0	0,15

* Ecart-type ; ** Test issu d'une analyse de variance ou test de Kruskal-Wallis

Tableau II. Caractéristiques des patients à l'inclusion selon le groupe

	Groupe diminution rapide			Groupe diminution progressive			Groupe diminution lente et phosphatémie élevée			Groupe HPTS non contrôlée			p**
	N=34 (12,6%)			N=98 (36,4%)			N=105 (39,0%)			N=32 (11,9%)			
	N	%/moyenne	ET*	N	%/moyenne	ET*	N	%/moyenne	ET*	N	%/moyenne	ET*	
Données sociodémographiques :													
Age	34	68,8	14,6	98	68,5	13,6	105	67,2	14,9	32	54,1	19,4	<0,0001
Sexe	22	64,7		59	60,2		56	53,3		20	62,5		0,57
IMC	34	28,3	6,9	98	28,0	7,2	105	27,4	6,3	32	26,5	6,3	0,66
Obésité	14	41,2		33	33,7		33	31,4		6	18,8		0,26
Tabagisme ancien ou actif	8	23,5		26	26,5		33	31,4		10	31,3		0,76
Statut professionnel													0,004
• Actif	2	6,5		10	11,8		16	15,8		6	20,7		
• Retraité	23	74,2		61	71,8		66	65,3		9	31,0		
• Inactif autre	6	19,4		14	16,5		19	18,8		14	48,3		
Statut administratif du centre de dialyse													0,01
• Public ou ESPIC	14	41,2		44	44,9		27	25,7		12	37,5		
• Privé	14	41,2		24	24,5		30	28,6		6	18,8		
• Association	6	17,6		30	30,6		48	45,7		14	43,8		
Données médicales													
Présence d'antécédents liés à l'HPTS	18	52,9		59	60,2		59	56,2		12	37,5		0,16
Dont :													
• Fracture	5	14,7		22	22,4		24	22,9		2	6,3		0,14
Autres antécédents :													
• Diabète	6	17,6		20	20,4		31	29,5		9	28,1		0,33
• Hypertension artérielle	15	44,1		40	40,8		50	47,6		19	59,4		0,32
• Présence d'un handicap	5	14,7		11	11,2		14	13,3		3	9,4		0,89
• Maladie(s) cardiovasculaire(s)	18	52,9		53	54,1		52	49,5		13	40,6		0,60
Dont :													
• Insuffisance cardiaque	4	11,8		12	12,2		9	8,6		4	12,5		0,79
• Insuffisance coronarienne	11	32,4		16	16,3		25	23,8		7	21,9		0,24
• AOMI	2	5,9		9	9,2		11	10,5		3	9,4		0,94
• AVC ou AIT	2	5,9		3	3,1		6	5,7		3	9,4		0,46
Indice de comorbidités de Charlson	34	5,7	2,2	98	5,9	2,1	105	5,6	1,9	32	4,4	2,3	0,005
Antécédent de transplantation rénale	2	5,9		6	6,1		9	8,6		3	9,4		0,88
Néphropathie initiale													0,45
• Néphropathie diabétique ou/et vasculaire	12	35,3		33	33,7		31	29,5		6	18,8		
• Autres causes	14	41,2		33	33,7		46	43,8		13	40,6		
• Cause inconnue	8	23,5		32	32,7		28	26,7		13	40,6		

* Ecart-type

** Test du Chi-2 ou exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'une analyse de variance ou test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

Abréviations : AIT, Accident Ischémique Transitoire ; AOMI, Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; **ASE, Agents stimulant l'érythropoïèse** ; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire ; **ESPIC, Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif** ; HPTS, HyperParaThyroïdie Secondaire ; IMC, Indice de masse corporelle

Tableau II. (suite) Caractéristiques des patients à l'inclusion selon le groupe

	Groupe diminution rapide			Groupe diminution progressive			Groupe diminution lente et phosphatémie élevée			Groupe HPTS non contrôlée			p**
	N	%/moyenne	ET*	N	%/moyenne	ET*	N	%/moyenne	ET*	N	%/moyenne	ET*	
Traitement de suppléance rénale													0,52
Technique de dialyse													
• Hémodialyse ou hémodiafiltration	33	97,1		90	91,8		93	88,6		29	90,6		
• Dialyse péritonéale	1	2,9		8	8,2		12	11,4		3	9,4		
Ancienneté en dialyse (mois)	34	41,2	73,2	98	46,3	67,8	105	39,7	68,0	32	50,8	67,5	0,45
Ancienneté en dialyse (en classes)													0,33
• 12 mois ou moins	16	47,1		34	34,7		50	47,6		16	50,0		
• 12 à 36 mois	9	26,5		32	32,7		30	28,6		5	15,6		
• Plus de 36 mois	9	26,5		32	32,7		25	23,8		11	34,4		
Fonction rénale résiduelle :													0,72
• DFG<10 mL/min	19	61,3		53	58,2		49	51,6		15	57,7		
• DFG>=10 mL/min	12	38,7		38	41,8		46	48,4		11	42,3		
Concentration en calcium du dialysat													0,77
• 1,25 mmol/L	3	8,8		7	7,7		14	13,6		2	6,5		
• 1,50 mmol/L	25	73,5		69	75,8		71	68,9		24	77,4		
• 1,60 mmol/L	1	2,9		1	1,1		0	0,0		0	0,0		
• 1,75 mmol/L	5	14,7		14	15,4		18	17,5		5	16,1		
Administration d'ASE	27	81,8		74	75,5		73	69,5		20	64,5		0,34

* Ecart-type

** Test du Chi-2 ou exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'une analyse de variance ou test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

Abréviations : AIT, Accident Ischémique Transitoire ; AOMI, Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; ASE, Agents stimulant l'érythropoïèse ; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire ; ESPIC, Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif ; HPTS, HyperParaThyroïdie Secondaire ; IMC, Indice de masse corporelle

Tableau III. Atteinte des cibles KDIGO selon le groupe

	Groupe diminution rapide		Groupe diminution progressive		Groupe diminution lente et phosphatémie élevée		Groupe HPTS non contrôlée		p*
	N	Fréquence	N	Fréquence	N	Fréquence	N	Fréquence	
Pour la PTH à M0									<0,001
PTH entre 2 et 9 fois la normale	20	58,8	71	72,4	61	58,1	9	28,1	
Cibles non atteinte	14	41,2	27	27,6	44	41,9	23	71,9	
Pour la PTH à M24									0,0005
PTH entre 2 et 9 fois la normale	11	52,4	46	74,2	42	65,6	6	22,2	
Cible non atteinte	10	47,6	16	25,8	22	34,4	21	77,8	
Pour la calcémie à M0									0,53
Calcémie dans la normale	20	58,8	67	68,4	68	64,8	24	75,0	
Cible non atteinte	14	41,2	31	31,6	37	35,2	8	25,0	
Pour la calcémie à M24									0,02
Calcémie dans la normale	19	86,4	55	83,3	52	67,5	16	59,3	
Cible non atteinte	3	13,6	11	16,7	25	22,5	11	40,7	
Pour la phosphatémie à M0									0,61
phosphatémie dans la normale	11	32,4	28	28,6	24	22,9	10	31,3	
Cible non atteinte	23	67,6	70	71,4	81	77,1	22	68,8	
Pour la phosphatémie à M24									0,67
phosphatémie dans la normale	10	45,5	23	34,8	26	33,8	6	22,2	
Cible non atteinte	22	54,5	43	65,2	51	66,2	21	77,8	
Atteinte simultanée des 3 cibles à M0									0,19
Cibles atteintes	8	23,5	17	17,3	13	12,4	2	6,2	
Cibles non atteintes	26	76,5	81	82,7	92	87,6	30	93,8	
Atteinte simultanée des 3 cibles à M24									0,15
Cibles atteintes	5	22,7	14	21,2	12	15,6	1	3,7	
Cibles non atteintes	17	77,3	52	78,8	65	84,4	26	96,3	

* Test du Chi-2 ou exact de Fisher

Les valeurs considérées comme normales étaient pour la calcémie de 2,1 à 2,6 mmol/L et pour la phosphatémie de 0,9 à 1,3 mmol/L

L'atteinte simultanée des 3 cibles KDIGO a été définie par la présence simultanée d'une PTH entre 2 et 9 fois la normale du laboratoire, d'une calcémie entre 2,1 et 2,6 mmol/L, d'une phosphatémie entre 0,9 et 1,3 mmol/L

Tableau IV. Durées moyennes de prescription des différentes classes thérapeutiques

	Groupe diminution rapide N=34 (12,6%)			Groupe diminution progressive N=98 (36,4%)			Groupe diminution lente et phosphatémie élevée N=105 (39,0%)			Groupe HPTS non contrôlée N=32 (11,9%)			p**
	N	Moyenne	ET*	N	Moyenne	ET*	N	Moyenne	ET*	N	Moyenne	ET*	
Moyennes sur l'ensemble de la cohorte (jours/patient)													
Analogues de la vitamine D	34	96,9	198,6	98	116,3	223,7	105	123,3	213,1	32	143,0	226,0	0,85
Vitamine D native	34	323,0	283,4	98	272,4	253,1	105	311,8	252,3	32	344,0	264,5	0,47
Cinacalcet	34	268,2	256,0	98	219,8	257,0	105	198,5	241,5	32	276,4	246,3	0,31
Chélateurs non calciques du phosphore	34	249,4	280,9	98	301,3	293,7	105	317,9	289,2	32	410,5	295,8	0,15
Chélateurs calciques du phosphore	34	468,1	242,6	98	343,0	277,8	105	371,4	288,1	32	446,8	291,9	0,07
Durées moyennes chez les patients receveurs du traitement (jours/patient)													
Analogues de la vitamine D	9	365,9	227,8	28	406,9	239,0	38	340,6	227,3	14	326,8	239,1	0,64
Vitamine D native	26	422,3	249,7	76	351,2	234,1	85	385,2	224,1	27	407,7	237,6	0,49
Cinacalcet	22	414,4	198,7	58	371,3	234,7	63	330,9	230,9	27	327,6	234,4	0,42
Chélateurs non calciques du phosphore	19	446,3	227,8	63	468,7	235,0	73	457,2	237,1	25	525,4	223,9	0,61
Chélateurs calciques du phosphore	31	513,4	201,8	73	460,4	221,6	85	458,8	249,3	26	549,8	216,2	0,23

* Ecart-type

** Test issu d'une analyse de variance ou test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

Tableau V. Correspondance entre les groupes définis par GBTM selon l'exclusion ou non des patients avec moins de 4 biologies disponibles

	Groupes définis avec les patients avec au moins 4 biologies disponibles			
	Groupe diminution rapide	Groupe diminution progressive	Groupe diminution et phosphatémie élevée	Groupe HPTS non contrôlée
Groupes définis sur l'ensemble de la cohorte	N	N	N	N
Groupe diminution rapide	31	0	0	0
Groupe diminution progressive	1	89	0	0
Groupe diminution lente et phosphatémie élevée	0	0	99	0
Groupe HPTS non contrôlée	0	0	0	31

Bibliographie

1. Zink AR, Panzer S, Fesq-Martin M, Burger-Heinrich E, Wahl J, Nerlich AG. Evidence for a 7000-year-old case of primary hyperparathyroidism. *J Am Med Assoc.* 5 janv 2005;293(1):40-2.
2. Dubose J, Ragsdale T, Morvant J. « Bodies so tiny »: the history of parathyroid surgery. *Curr Surg.* févr 2005;62(1):91-5.
3. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* nov 1995;26(5):801-7.
4. Albright F, Bauer W, Ropes M, Aub JC. STUDIES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM: IV. The Effect of the Parathyroid Hormone. *J Clin Invest.* avr 1929;7(1):139-81.
5. Kleeman CR, Levine BS, Felsenfeld AJ. Fuller Albright: The Consummate Clinical Investigator. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10 janv 2009;4(10):1541-6.
6. Massry SG. Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron.* 1977;19(3):125-30.
7. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* mai 1963;49(5):613-7.
8. Houillier P, Frimat L. [A new column on calcium metabolism and its disorders]. *Nephrol Ther.* nov 2012;8(6):427.
9. 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):1368-76.
10. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2004;89(9):4489-92.
11. Fournier A, Yverneau PH, Hué P, Said S, Hamdini N, Eldin HM, et al. Adynamic bone disease in patients with uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* juill 1994;3(4):396-410.
12. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 27 déc 2012;367(26):2482-94.
13. Moe SM, Drueke TB. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;(Suppl 113)(76):S1-130.
14. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* juin 2006;69(11):1945-53.

15. Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC. Pathogenesis and histology of renal osteodystrophy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1997;7 Suppl 3:S184-7.
16. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere M-C. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant*. mars 2004;19 Suppl 1:i9-13.
17. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, Castaldo L, Holmes J, Lee H, et al. Postprandial Mineral Metabolism and Secondary Hyperparathyroidism in Early CKD. *J Am Soc Nephrol*. mars 2008;19(3):615-23.
18. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. [Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations]. *Nephrol Ther*. avr 2011;7(2):118-38.
19. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1 juin 1996;97(11):2534-40.
20. Wesseling-Perry K, Harkins GC, Wang H, Elashoff R, Gales B, Horwitz MJ, et al. The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH)(1-34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH(7-84). *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2010;95(6):2772-80.
21. Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 19 sept 2007;298(11):1291-9.
22. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. juin 2008;73(12):1345-54.
23. Wesseling-Perry K, Jüppner H. The osteocyte in CKD: new concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone*. juin 2013;54(2):222-9.
24. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23–klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol*. juill 2007;194(1):1-10.
25. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. juill 2005;16(7):2205-15.
26. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 7 août 2008;359(6):584-92.
27. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. oct 2012;82(7):737-47.
28. Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S, Tang W, dos Reis LM, Ryan S, et al. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*. août 2012;27(8):1757-72.

29. 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):2208-18.
30. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrol Carlton Vic.* oct 2007;12(5):500-9.
31. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev.* janv 2009;8(1):43-51.
32. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul M-C. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* juill 2004;15(7):1943-51.
33. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Association between very low PTH levels and poor survival rates in haemodialysis patients: results from the French ARNOS cohort. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(2):c211-6.
34. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* oct 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
35. 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):345-50.
36. Calvo MS, Eastell R, Offord KP, Bergstralh EJ, Burritt MF. Circadian variation in ionized calcium and intact parathyroid hormone: evidence for sex differences in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 1991;72(1):69-76.
37. 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):771-7.
38. Garrett G, Sardiwal S, Lamb EJ, Goldsmith DJA. PTH--a particularly tricky hormone: why measure it at all in kidney patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2013;8(2):299-312.
39. Takeda E, Yamamoto H, Nishida Y, Sato T, Sawada N, Taketani Y. Phosphate restriction in diet therapy. *Contrib Nephrol.* 2007;155:113-24.
40. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. [Higher dialysate calcium is not associated with mortality in hemodialysis patients: Results from the French ARNOS study.]. *Nephrol Ther.* 27 sept 2012;
41. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* juill 2010;56(1):57-68.
42. Liu W-C, Yen J-F, Lang C-L, Yan M-T, Lu K-C. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:837573.
43. Jean G, Lafage-Proust M-H, Massy ZA, Drüeke TB. [Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients]. *Nephrol Ther.* nov 2009;5(6):520-32.

44. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daurès J-P, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2013;37(3):239-48.
45. 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.* juill 2013;28(7):1922-35.
46. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* févr 2009;20(2):388-96.
47. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* nov 2013;84(5):998-1008.
48. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* oct 2009;54(4):619-37.
49. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial Int.* oct 2011;15(4):485-92.
50. St Peter WL, Fan Q, Weinhandl E, Liu J. Economic evaluation of sevelamer versus calcium-based phosphate binders in hemodialysis patients: a secondary analysis using centers for Medicare & Medicaid services data. *Clin J Am Soc Nephrol.* déc 2009;4(12):1954-61.
51. Birkenhäger-Frenkel DH, Pols HA, Zeelenberg J, Eijgelsheim JJ, Schot R, Nigg AL, et al. Effects of 24R,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in predialysis renal insufficiency: biochemistry and histomorphometry of cancellous bone. *J Bone Miner Res.* févr 1995;10(2):197-204.
52. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* mai 2004;43(5):877-90.
53. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney.* févr 2006;47(2):263-76.
54. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005633.
55. Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, Coelho FO, Magalhães LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One.* 2013;8(8):e68870.
56. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* août 2007;18(8):2401-7.

57. 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):1516-25.
58. 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):1793-800.
59. 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):1327-39.
60. Jean G, Chazot C. [Questions about the ADVANCE study]. *Nephrol Ther.* juin 2012;8(3):131-4.
61. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001436.
62. 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):262-71.
63. Avorn J. In defense of pharmacoepidemiology--embracing the yin and yang of drug research. *N Engl J Med.* 29 nov 2007;357(22):2219-21.
64. 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.
65. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* janv 2007;71(1):31-8.
66. Goldsmith DJA. Rebuttal: the case for routine parathyroid hormone monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2013;8(2):319-20.
67. Parent X, Alenabi F, Brignon P, Souberbielle J-C. [Delayed measurement of PTH in patients with CKD: storage of the primary tube in the dialysis unit, which temperature? Which kind of tube?]. *Nephrol Ther.* févr 2009;5(1):34-40.
68. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* mars 1996;7(3):506-12.
69. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl.* août 2010;(117):S10-21.
70. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* nov 2008;19(11):2193-203.

71. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* juin 2011;26(6):1948-55.
72. 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):519-30.
73. 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. *J Am Med Assoc.* 16 mars 2011;305(11):1119-27.
74. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int.* mai 2004;65(5):1943-6.
75. 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):230-8.
76. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2011;6(1):50-62.
77. Martin KJ, González EA. Long-term management of CKD-mineral and bone disorder. *Am J Kidney Dis.* août 2012;60(2):308-15.
78. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* févr 2005;67(2):760-71.
79. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant.* sept 2009;24(9):2852-9.
80. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* mars 2004;15(3):770-9.
81. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociol Methods Res.* 2 janv 2001;29(3):374-93.
82. Programme REIN - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 20 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN#5>.
83. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

84. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109-38.
85. Jones BL, Nagin DS. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociol Methods Res.* 5 janv 2007;35(4):542-71.
86. Claudot F, Alla F, Fresson J, Calvez T, Coudane H, Bonaïti-Pellié C. Ethics and observational studies in medical research: various rules in a common framework. *Int J Epidemiol.* août 2009;38(4):1104-8.
87. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med.* 1 avr 2010;362(13):1173-80.
88. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *Am J Kidney Dis.* avr 2012;59(4):513-22.
89. Allen NB, Siddique J, Wilkins JT, Shay C, Lewis CE, Goff DC, et al. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. *J Am Med Assoc.* 5 févr 2014;311(5):490-7.
90. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling (Nearly) Two Decades Later. *J Quant Criminol.* déc 2010;26(4):445-53.
91. Gardham C, Stevens PE, Delaney MP, LeRoux M, Coleman A, Lamb EJ. Variability of parathyroid hormone and other markers of bone mineral metabolism in patients receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* juill 2010;5(7):1261-7.
92. Levitt H, Smith KG, Rosner MH. Variability in calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* oct 2009;13(4):518-25.
93. Pelletier S, Roth H, Bouchet J-L, Druke T, London G, Fouque D, et al. Mineral and bone disease pattern in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* sept 2010;25(9):3062-70.
94. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* nov 2000;15(11):1841-6.
95. Gouri A, Dekaken A. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels in haemodialysis patients. *Ann Biol Clin-Paris.* avr 2012;70(2):210-2.

Annexes: Protocole de la cohorte EPHEYL

Description de l'étude

TITRE : Étude PHarmacoÉpidémiologique 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 vitaminique : 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, Kamysheva 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 nyctémère (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^3 , 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 **ph**armacoépidémiologique de l'**hyper**parathyroïdie 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 impossible 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 :

Evaluer 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^{er} 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 :
 - parathyroïdectomie subtotale avec thymectomie sans réimplantation : ablation de 3 des 4 glandes parathyroïdes et du thymus, ablation d'une partie de la 4^{ème} glande parathyroïde et préservation d'un résidu de glande parathyroïde
 - 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
 - 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 mmol²/l² (5500 mg²/l²), 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 (Pasiicka JL 1998 et Caillard C 2007) mesurée par un observateur indépendant

Echelle analogique de 0 à 100 pour les 13 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

- ✓ 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 ≥ 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 Chi² 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 : Chi², 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[®] 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 Huriet-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 **25 septembre 2014**
Le Président de Thèse

NANCY, le **29 septembre 2014**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur L. FRIMAT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6701

NANCY, le 29/09/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La plupart des études concernant l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez le dialysé chronique évaluent le statut phosphocalcique sur une ou plusieurs mesures biologiques ponctuelles. L'objectif de ce travail basé sur la cohorte EPHEYL était d'identifier des groupes d'individus avec des profils d'évolution similaires de calcémie, de phosphorémie et de PTH puis de comparer leurs caractéristiques, traitements et devenir.

Patients et méthodes : De décembre 2009 à mai 2014 nous avons collecté tous les trois mois et jusqu'à deux ans après l'inclusion les paramètres phosphocalciques de patients dialysés en région Lorraine nouvellement diagnostiqués pour une HPTS définie par une PTH>500ng/mL. Les traitements et comorbidités étaient également collectés. Nous avons identifié des groupes avec une trajectoire similaire d'évolution biologique par la technique dite de group-based trajectory modeling.

Résultats : Nous avons inclus 269 patients et identifiés 4 groupes distincts : Un groupe « diminution rapide de la PTH » (n=34 ; 12,6%), un groupe « diminution progressive de la PTH » (n=98 ; 36,4%), un groupe « diminution lente et phosphatémie élevée » (n=105 ; 39,0%) et un groupe « HPTS non contrôlée » (n=32 ; 11,9%). Les patients du groupe HPTS non contrôlée étaient significativement plus jeunes que les patients des autres groupes (54,1±19,4 ans dans ce groupe contre 68,8±14,6 ans, 68,5±13,6 ans et 67,2±14,9 ans dans les autres groupes ; p<0,0001). Les cibles KDIGO étaient obtenues pour 14,89% des patients à l'inclusion contre 16,67% au terme du suivi. Aucune différence de survie n'était notée.

Discussion : Ce travail met en évidence des groupes de patients avec des profils d'évolution biologiques similaires. Ces groupes sont différents par l'âge et le taux de phosphatases alcalines. L'association entre PTH élevée et jeune âge semble confirmée. Ce travail est limité par sa faible puissance. La méthodologie est originale et mériterait d'être appliquée à d'autres cohortes de plus grand effectif. Nous continuerons à suivre le devenir des patients grâce au registre REIN.

TITLE: Trajectories of CKD-MBD biochemical parameters in the 2 years following diagnosis of severe secondary hyperparathyroidism

DISCIPLINE : Médecine spécialisée Néphrologie - Année 2014

MOTS CLEFS : Hyperparathyroïdie secondaire, group-based trajectory modeling, insuffisance rénale chronique terminale, cohorte, longitudinal.

ADRESSE de l'UFR :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex