



HAL
open science

Impact du Cinacalcet sur la survie à 5 ans des patients dialysés chroniques : étude EPHEYL (Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine)

Lucille Gavet

► **To cite this version:**

Lucille Gavet. Impact du Cinacalcet sur la survie à 5 ans des patients dialysés chroniques : étude EPHEYL (Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine). Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297464

HAL Id: hal-03297464

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297464>

Submitted on 23 Jul 2021

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

Lucille GAVET

Le 23 Octobre 2018

Impact du Cinacalcet sur la survie à 5 ans des patients dialysés chroniques. Étude EPHEYL (Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine).

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur L. FRIMAT	Président
Mr le Professeur L.BRUNAUD	Juge
Mr le Professeur M.KLEIN	Juge
Mme le Docteur C.AYAV	Juge
Mr le Docteur P.FILIPOZZI	Juge



Liste des Professeurs :



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL
- Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
Pierre PAYSANT Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL -
Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel
SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2ème sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4ème sous-section : (*Nutrition*)

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

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4ème sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4ème sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2ème sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL - Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3ème sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT - Docteur Julien BROSEUS

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE - Docteur Guillaume VOGIN

4ème sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

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

2ème sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

4ème sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

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

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX - Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3ème sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

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 (VIËTNAM)
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 :

À Monsieur le Professeur Luc FRIMAT,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de néphrologie.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pour la réalisation de ce travail et pour la transmission des clefs de notre exercice.

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

À Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de chirurgie générale.

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

Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail et vous prie de trouver en ces quelques lignes l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur KLEIN,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier d'endocrinologie.

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

Je vous prie de trouver en ces quelques lignes l'assurance de ma très vive reconnaissance.

À Madame le Docteur Carole AYAV,

Docteur en épidémiologie, économie de la santé et prévention.

Je vous remercie de m'avoir encadrée, conseillée et soutenue tout au long de ce travail, et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Cette thèse n'aurait pu aboutir sans votre aide.

Je vous prie de trouver en ces quelques lignes l'expression de mon respect et de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Docteur Pierre FILIPOZZI,

Docteur en néphrologie.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je te remercie également de m'avoir transmis ta rigueur et ta précision dans le travail ainsi que ta dextérité des gestes.

Vois en ces quelques mots la reconnaissance de mon admiration.

À mes parents, merci de m'avoir soutenue (et supportée) durant ces dix années.

À toi papa, merci de m'avoir transmis ta rigueur et ton perfectionnisme dans le travail, je sais que tu continueras à me guider, je suis fière d'avoir eu un papa comme toi.

À toi maman, pour ton amour, ta patience, ton courage, et pour tous tes petits plats, maintenant je vais pouvoir prendre soin de toi à mon tour.

Je vous aime.

À Julie, ma petite sœur devenue grande. Merci de m'avoir botté les fesses de temps en temps, et de m'avoir conseillé si souvent. Je t'aime fort et te souhaite le meilleur avec Maxime, à Amsterdam ou ailleurs.

Et aussi à Maxime...pour supporter ma sœur au quotidien et pour nous avoir soutenues dans une période difficile.

À papi Gilbert et mamie Malou, pour tous ces bons souvenirs qui font de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir transmis le goût de la nature et des valeurs simples mais essentielles.

À papi Charlot et mamie Lulu, partis avant que je ne commence mes études. Vous auriez sûrement été fiers aujourd'hui. Prenez bien soins de papa.

À ma marraine Christelle, pour ta présence et ta gentillesse. J'espère pouvoir vous rendre visite plus souvent maintenant à toi et aux garçons.

À toute ma famille, Valérie et Thony pour tous ces bons samedi soirs à la Quinace, Patrick et Aurélio pour tous ce que vous nous faites découvrir (surtout le saucisson Sarde :D), Lilly et Pierrot pour tous ces Noël à Nancy, tous mes cousins et cousines pour tous ces magnifiques souvenirs et ceux à venir.

À mes amies.

A Céline, Lisa, Oriane, Mélissa, Clémence, Caroline et Pauline pour votre soutien, votre patience (avec mon caractère...il en faut !), vos rires et tous les bons moments passés et à venir. Céline (-chen) ma partenaire de course préférée, Lisa mon optimiste, merci de m'avoir boosté, Oriane et tes blagues sans fin, Mélissa mon urgentiste préférée, Clémence et toutes ces bonnes soirées à Nancy, Caroline (-chen) en espérant que ma venue à Metz nous permettra de nous voir plus souvent et Popo toujours là malgré la distance. Je vous aime fort.

À Nathalie, Nathachouchou, qui d'une co-interne est devenue une amie si chère à mon cœur.

À Mathilde, merci pour ton écoute attentive et tes conseils précieux. Je suis contente de venir te retrouver à Metz.

À tous ceux qui ont été présents au cours de ces années : Eddy, Nathalie, Selin et Mathias, Quentin, Sophie, Elodie, Laura, Aurore, Pierre, Angelina.

À mes co-internes.

Nancéiens : Nicolas, Mael, Alice, Asma (et notre cohabitation Strasbourgeoise), Fleuria (et ta zoubida), Laurie-Mathilde (jolie rencontre du semestre d'hiver 2016-2017), Cyril, Jean-Baptiste, Arnaud (et Françoise ;)), les petits nouveaux et les plus

vieux Clément, Johan, Alexandra, Benjamin et Emilie, pour tous ces bons souvenirs aux DES et en stage.

Parisiens, pour avoir aiguayé mon séjour à Paris : Victoria (une co-interne telle une perle rare), Chloë (et ta zenitude, ta gentillesse), Clémence (un petit rocher coco ?!) et Jérémie (et tes chemises hawaïennes...moches).

Et tous les autres, du premier semestre à Verdun, du stage en réanimation à Metz et des stages au CHU.

À tous les néphrologues et médecins que j'ai eu la chance de rencontrer tout au long de ces quatre années : Mr Bindi, Mme Gilson et Assetou, là où tout a commencé, je ne garde que de bons souvenirs de ce premier semestre à Verdun ; Joelle pour ce semestre à tes côtés et ta gentillesse, Nicolas pour m'avoir pris sous ton aile à mon arrivée au CHU, Manu, Marc et Sophie ; Arielle pour avoir partagé ton bureau avec moi et m'avoir fait écouter de si belles musiques, Ophélie et Sophie pour m'avoir écouté quand j'en avais besoin, Nelly et les autres médecins de l'ALTIR pour votre accueil ; aux médecins de réanimation polyvalente de Mercy pour m'avoir fait découvrir cette spécialité dans la joie et la bonne humeur : Sébastien, Damien, Yohan, Guillaume et les autres ; à tous les médecins du service d'urgences néphrologiques et transplantation rénale de l'Hôpital Tenon où j'ai eu la chance d'effectuer ce dernier semestre : Pr Rondeau, Alexandre, Cédric, Matthieu, Yosu, Xiao Li, Laurent, Hélène, Nacera, merci de m'avoir tant appris ; et enfin, mention spéciale aux néphrologues de l'hôpital Robert Schuman de Metz, que je suis ravie de rejoindre : Arnaud G mon maître des biopsies rénales et des cathéter de dialyse, Arnaud S pour ta bonne humeur (et pour nos futurs restaurants...ailleurs qu'à la Pataterie !), Bruno pour tes blagues et ta joie de vivre, Éric pour vos sages conseils et votre disponibilité, Dorina pour ta gentillesse et ta générosité, Gérard pour ton humour et ta sympathie, Pierre pour ta précision dans le travail et ton écoute attentive, et Perrine dont j'ai suivi le parcours, et dont j'espère continuer à le suivre, merci à tous pour votre confiance.

À toutes les équipes paramédicales, toutes les infirmières et aides-soignantes de Robert Schuman (promis j'apporterai les croissants le week-end !!!) ; les équipes de dialyse et de consultation du CHU de Nancy, l'équipe de l'ALTIR et tous les Parisiens ; et de secrétariat (en particulier Marianne, pour toutes ses heures passées dans ton bureau) que j'ai rencontré tout au long de mon parcours.

À Chipette et Fripon, pour la ronronthérapie (enfin...).

Serment :

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

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

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

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

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

Abréviations :

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
CaSR :	Calcium Sensor Receptor
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
EPHEYL :	Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine
FGF-23 :	Fibroblast Growth Factor 23
HPTS :	Hyperparathyroïdie secondaire
IC95% :	Intervalle de confiance à 95%
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
IRCT :	Insuffisance Rénale Chronique Terminale
KDIGO :	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI :	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MSM :	Modèles Structuraux Marginaux
PTH :	Parathormone
REIN :	Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie
RR :	Risque relatif
TMO-MRC :	Troubles Minéraux et Osseux associés à la Maladie Rénale Chronique
TMV :	Classification « Turnover, Mineralization and bone Volume »
VDR :	Vitamine D Receptor

Sommaire :

Liste des Professeurs :	2
Remerciements :	8
Serment :	15
Abréviations :	16
Résumé :	18
Etat de l'art :	20
Historique et définitions :	20
Physiopathologie :	22
Diagnostic :	24
Traitements :	27
Problématiques :	32
Présentation du travail :	33
Article :	35
Introduction :	35
Patients et méthodes :	38
Résultats :	41
Discussion :	44
Conclusion :	47
Conclusion générale et perspectives :	48
Tableaux :	50
Figures :	55
Bibliographie :	58

Résumé :

Introduction :

Le management de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) joue un rôle central dans la prise en charge quotidienne des patients dialysés chroniques du fait de son impact sur la mortalité globale et cardiovasculaire. Le Cinacalcet est largement prescrit pour contrôler les patients atteints d'HPTS, bien qu'aucune étude n'ait démontré son impact sur des critères de jugements pertinents tel que la mortalité. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact sur la survie à 5 ans du traitement par Cinacalcet chez des patients dialysés chroniques en Lorraine.

Patients et méthodes :

L'étude EPHEYL (Étude PHarmacocÉpidémiologique de l'hYperparathiroïdie secondaire en Lorraine) était une étude de cohorte prospective, observationnelle, multicentrique, chez des patients dialysés chroniques en Lorraine. Les patients étaient inclus lors du diagnostic d'HPTS (PTH \geq 500 pg/ml pour la première fois). Le suivi de cette étude était de 5 ans. Le critère de jugement principal était la survenue du décès.

Résultats :

Entre le 01/12/2009 et le 31/05/2012, 2137 patients étaient dialysés chroniques en Lorraine. Parmi eux, 269 (12,6%) patients ont été inclus. À l'inclusion, 153 (56,9%) patients atteignaient les normes KDIGO 2009 (PTH entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale), et 116 (43,1%) étaient hors normes (PTH $>$ 9 fois la norme supérieure). Au cours des 5 ans de suivi, 184 (68,4%) patients ont reçu du Cinacalcet, avec un délai moyen de prescription de $7,6 \pm 9,7$ mois, et une dose moyenne de $39,3 \pm 15,1$

mg/jour. La durée moyenne de prescription était de $22,1 \pm 17,9$ mois. Treize (4,8%) patients ont bénéficié d'une parathyroïdectomie. En analyse multivariée, il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre le groupe traité par Cinacalcet et le groupe non traité (RR=1,5 ; IC95% [0,87-2,61] ; p=0,139). Seuls l'âge, le diabète, le handicap et l'hyperphosphorémie à l'inclusion impactaient significativement et négativement la survie. À 5 ans, les valeurs de PTH étaient similaires dans les 2 groupes de patients, tout comme le pourcentage de patients atteignant les cibles KDIGO.

Conclusion :

Cette étude, n'a pas permis de mettre en évidence d'impact du traitement par Cinacalcet sur la survie des patients dialysés chroniques de la région Lorraine. Cette étude met en évidence un probable mésusage du Cinacalcet.

État de l'art :

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) à l'insuffisance rénale chronique (IRC), est la forme la plus fréquente des troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). Il s'agit d'une complication majeure chez les patients au stade terminal de la maladie rénale chronique, associée à un risque accru de morbi-mortalité. La gestion de l'HPTS est donc primordiale chez ces patients.

Historique et définitions :

La découverte des glandes parathyroïdes est relativement récente puisqu'elle remonte à 1850 par l'anglais Richard Owen lors d'une autopsie réalisée sur un rhinocéros (au zoo de Regent's Park de Londres) (1). Un Suédois, Yvar Sandström, démontra la présence constante de ces glandes chez l'Homme, mais en nombres variables. Ces glandes se situent le plus souvent à la face postérieure de la thyroïde, bien qu'il existe de nombreuses variations anatomiques.

Le lien entre les glandes parathyroïdes et le métabolisme calcique a été établi dès le début du XX^{ème} siècle par deux français, Eugene Gley (Spinalien d'origine) et Gustave Moussu, via l'observation de cas de tétanie après résection des parathyroïdes (volontaires chez l'animal, involontaires chez l'homme lors de thyroïdectomie), corrigées par l'injections de calcium (1).

La première description d'hyperparathyroïdie est plus récente, vers 1930, par Fuller Albright (dans son ouvrage « *Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease* » (1948)), tout comme la mise en évidence des liens avec la maladie rénale chronique

et donc l'introduction de la notion de différentes formes d'hyperparathyroïdisme dont l'HPTS (2,3).

En 2009, une conférence de consensus internationale, nommée « KDIGO » (pour *Kidney Disease Improving Global Outcomes*), a défini les 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 parathormone ou de la vitamine D ; anomalies du renouvellement, de la minéralisation, du volume, de la croissance linéaire ou de la solidité de l'os ; calcifications vasculaires ou d'autres tissus mous » (4).

Avec cette conférence de consensus, le terme d'« ostéodystrophie rénale » a été remplacé par l'appellation plus générale de « TMO-MRC », prenant en compte les complications cardiovasculaires. Le terme d'« ostéodystrophie rénale » est depuis réservé aux anomalies osseuses présentes dans les TMO-MRC. En ce sens, les KDIGO ont également proposé une classification histologique standardisée de l'ostéodystrophie rénale (classification TMV pour *Turnover*, *Mineralization*, et *bone Volume*) (5).

Avec le développement des techniques de dialyse, et donc l'augmentation de la survie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux, l'HPTS est devenu plus fréquente, ainsi que ses conséquences cardiovasculaires et osseuses, s'ajoutant alors au syndrome urémique du patient dialysé chronique (6,7).

Physiopathologie :

Le maintien de la calcémie et de la phosphatémie aux seuils normaux est le résultat d'une régulation complexe faisant intervenir des échanges entre le rein, l'intestin et le squelette.

Le rein joue un rôle essentiel dans cette régulation en permettant, à court terme, un maintien de l'équilibre phosphocalcique, grâce à une adaptation de l'élimination rénale du calcium et du phosphore aux apports nutritionnels.

Cette adaptation est sous la dépendance d'hormones et de vitamines, dont la vitamine D active (ou calcitriol = 1-25-dihydroxycholecalciférol) synthétisée par le rein, la parathormone (PTH) sécrétée par les glandes parathyroïdes, ou encore une phosphatonine le Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), produite par l'os (8,9).

L'HPTS, dont les mécanismes sont aujourd'hui mieux connus, est un déterminant physiopathologique essentiel dans la survenue des différentes anomalies des tissus osseux et des tissus mous dans l'IRC. Elle est systématique chez les patients qui souffrent d'IRC et constitue la manifestation biologique la plus marquante des TMO-MRC. L'HPTS associe initialement une PTH élevée, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie et un déficit en calcitriol.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la survenue de l'HPTS dont la cinétique d'apparition n'est pas encore clairement identifiée. En effet, les modifications des concentrations sériques de calcium et de phosphore ne sont pas mises en évidence tant que le débit de filtration glomérulaire (DFG) reste supérieur à 30-40mL/min/1,73m². Il est donc difficile de déterminer l'ordre exact d'apparition des différentes perturbations biochimiques à l'origine de l'augmentation de la sécrétion de PTH (9).

La rétention des phosphates, secondaire à la réduction néphronique due à l'IRC, joue un rôle important dans la survenue de l'HPTS en augmentant directement la synthèse de PTH (via l'augmentation du phosphore intracellulaire des cellules parathyroïdiennes, qui augmente à son tour la durée de vie des ARNm de la PTH), mais aussi indirectement en inhibant la synthèse de calcitriol (via l'inhibition de la 1- α -hydroxylase au niveau rénal).

La baisse de la vitamine D active entraîne une diminution de l'absorption digestive de calcium, et donc une hypocalcémie relative qui inactive les récepteurs sensibles au calcium (Calcium Sensor Receptor ou CaSR) à la surface des cellules parathyroïdiennes, augmentant la synthèse et la sécrétion de la PTH. La PTH va ensuite agir sur ses récepteurs situés dans l'os et le rein afin de restaurer la calcémie par résorption osseuse et augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium. L'insuffisance rénale conduit également à une diminution de l'expression du récepteur de la vitamine D (VDR) à la surface des parathyroïdes. À l'inverse, dans les formes évoluées, la calcémie augmente progressivement : c'est l'hyperparathyroïdie tertiaire.

L'augmentation des capacités de synthèse et de sécrétion des cellules parathyroïdiennes vont progressivement entraîner une hyperplasie des glandes, par hypertrophie des cellules, puis transformation nodulaire, responsable dans les formes évoluées d'une autonomisation de ces cellules (hyperparathyroïdie tertiaire) (8,9).

Plus récemment, la découverte du couple Klotho/Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) a modifié la compréhension de l'HPTS et confirmé le rôle important des ostéocytes en tant qu'acteurs endocriniens (10).

Le FGF-23 est une hormone synthétisée par les ostéocytes. Son action sur les principaux transporteurs rénaux de phosphate (NPT2a, NPT2c essentiellement)

accroît la phosphaturie en inhibant la réabsorption tubulaire rénale du phosphore. Sa concentration sérique est précocement augmentée dans la MRC, permettant initialement un contrôle de l'hyperphosphatémie. Il diminue également l'activation de la vitamine D en inhibant la 1- α -hydroxylase rénale au niveau des tubules proximaux. Enfin il diminue également la synthèse et la sécrétion de PTH (8).

Le FGF-23 agit en association avec une protéine membranaire tubulaire distale dont une forme circulante existe : Klotho. Ce gène suppresseur de vieillissement est fortement exprimé au niveau du rein. En cas de déficit en cette protéine, le FGF-23 est impliqué dans la physiopathologie des calcifications vasculaires et de l'hypertrophie ventriculaire, ainsi que dans la progression de la MRC (11,12). Des études suggèrent donc que la préservation d'une concentration circulante de la fonction Klotho pourrait être synonyme d'une meilleure protection cardiovasculaire (13).

Cependant, le couple Klotho/FGF-23 n'est pas encore utilisé en pratique clinique courante tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, et leurs rôles restent incomplètement élucidés (14).

Diagnostic :

La technique de référence pour le diagnostic de l'HPTS, et plus particulièrement de l'ostéodystrophie rénale, est l'évaluation histomorphométrique d'une biopsie osseuse (4,5). Cependant, cette méthode invasive et complexe est difficilement réalisable en pratique clinique courante. Actuellement, le diagnostic repose donc sur le dosage de la PTH.

La PTH est sécrétée par les glandes parathyroïdes, secondairement à la détection par les récepteurs sensibles au calcium d'une diminution de la calcémie ionisée sérique.

La PTH est ensuite rapidement clivée en de multiples fragments. La forme active est la PTH intacte ou PTH 1-84 (polypeptide de 84 acides aminés). Sa demi-vie est courte, de l'ordre de quelques minutes (9).

La PTH intacte a trois principales actions : une action osseuse, qui permet de libérer du calcium en cas de diminution de la calcémie ionisée sérique ; une action tubulaire rénale, hyperphosphaturiante et hypocalciuriant ; et une action enzymatique, en augmentant l'activité de la 1 α -hydroxylase, et donc la production de calcitriol (15).

Le dosage de la PTH, à visée diagnostique des TMO-MRC, pose cependant quelques difficultés. Premièrement, il existe plusieurs techniques de dosages avec des variations de mesures importantes, et différents kits de dosages, qui ne mesurent pas les mêmes fragments de PTH (16–19). Deuxièmement, les valeurs normales théoriques sont difficilement applicables du fait de variations circadiennes et interindividuelles de la PTH (20). Troisièmement, la corrélation entre la biopsie osseuse (gold standard) et le dosage de la PTH n'est pas toujours vérifiée (21,22).

Selon les anciennes recommandations KDOQI (Kidney Dialysis Outcome Initiative) de 2003, les valeurs cibles de PTH chez le patient dialysé étaient comprises entre 150 et 300 pg/ml (23). Les recommandations KDIGO de 2009, mises à jour en 2012 puis en 2017, ont assoupli ces valeurs cibles : les nouvelles normes cibles de PTH ont été fixées 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 (4,24,25). Ces recommandations proposent de définir l'HPTS en se basant sur ce dosage de PTH d'une part, mais également sur des marqueurs du remodelage osseux, tels que les phosphatases alcalines totales ou osseuses. Une élévation simultanée de ces deux paramètres est ainsi considérée comme en faveur du diagnostic d'HPTS. À l'inverse, en cas de taux

de PTH bas ou normal, associé à des phosphatases alcalines basses, une ostéopathie adynamique est suspectée.

Les recommandations KDIGO de 2009 proposaient de réserver la biopsie osseuse aux stades de MRC 3 à 5D dans les situations suivantes : la survenue de fractures inexplicables, de douleurs osseuses persistantes, d'hypercalcémie ou d'hypophosphorémie inexplicables, en cas de suspicion de toxicité aluminique, et avant un traitement par biphosphonates (4). En 2017, les indications de la biopsie osseuse ont été modifiées : la réalisation d'une analyse histologique osseuse est suggérée chez les patients aux stades de MRC 3 à 5D avec des TMO-MRC avérés et/ou des facteurs de risques d'ostéoporose, afin d'évaluer le risque de fracture, qui impacterait la prise en charge thérapeutique (24,25).

Ces recommandations plus récentes restent peu précises et laissent une grande marge de décision au clinicien, rendant la définition de l'HPTS compliquée (26). De plus, il persiste une grande zone d'incertitude diagnostique lorsque le taux de PTH se trouve entre 2 et 9 fois la norme supérieure du laboratoire (27).

L'utilisation des biomarqueurs du remodelage osseux (phosphatases alcalines osseuses, télépeptide du collagène de type 1, pro-peptide N-terminal d'extension du collagène de type 1 intact, phosphatases acides tartrates résistantes 5b), ou encore les techniques d'imagerie osseuse, pourraient permettre d'éviter le recours à la biopsie osseuse pour le diagnostic d'ostéodystrophie rénale. Cependant, ces techniques nécessitent des travaux complémentaires pour bien apprécier le turn-over osseux au cours de l'IRC et éviter le recours à l'analyse histomorphométrique (28).

Traitements :

Le traitement conventionnel de l'HPTS du patient dialysé chronique associe dans un premier temps des mesures diététiques, l'adaptation des paramètres de dialyse, et différents traitements médicamenteux agissant sur les acteurs de la physiopathologie de l'HPTS.

Les mesures diététiques visent essentiellement à lutter contre l'hyperphosphorémie en limitant les apports exogènes en phosphores. En effet, au cours de la MRC, la baisse du DFG entraîne une tendance à l'élévation de la phosphatémie, qui stimule la sécrétion parathyroïdienne. Un régime alimentaire apportant 0,8 à 1g/kg/j de protides est donc la première mesure à mettre en place pour contrôler cette hyperphosphatémie. Cependant, bien que faisant partie intégrale de la prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), aucune étude contrôlée n'a prouvé l'intérêt d'une telle intervention diététique pour faire diminuer la PTH (29,30).

Le phosphore étant majoritairement intracellulaire, son épuration en dialyse n'est pas suffisante avec un schéma de dialyse classique à trois séances de quatre heures par semaine. Il a été démontré que l'augmentation de la dose de dialyse, en intensifiant la durée ou le nombre des séances, permettait une amélioration des paramètres du métabolisme phosphocalcique et notamment de la PTH (31,32). Cependant ces mesures peuvent être difficiles à appliquer en pratique, du fait de contraintes logistiques et du retentissement sur la vie des patients.

Les recommandations KDIGO suggèrent de ramener les phosphatémies élevées vers les valeurs normales. Cependant, il semblerait qu'en fonction du jour de dialyse où est

prélevé le patient (séance de début, milieu ou fin de semaine), l'impact d'une phosphatémie élevée soit différent (33).

La concentration du dialysat en calcium est également responsable d'une variation de la calcémie du patient en fin de dialyse. En outre, les KDIGO recommandent des concentrations en calcium dans le bain de dialyse comprises entre 1,25 et 1,5 mmol/L.

Les différents traitements médicamenteux utilisés associent une supplémentation orale ou intraveineuse en vitamine D native ou analogues, une supplémentation calcique et des chélateurs du phosphore.

Chez les patients dialysés, l'insuffisance et la carence en vitamine D, définies respectivement par un taux de 25-hydroxycholecalciférol sérique entre 30 et 20 ng/mL et inférieur à 20 ng/mL, sont associées à l'HPTS. Les KDIGO recommandent de dépister et de corriger la carence en vitamine D native (25-hydroxycholecalciférol), fréquente chez les patients dialysés (4).

La réduction néphronique entraîne une diminution de la forme active de la vitamine D (1-25-dihydroxycholecalciférol), conduisant à une tendance à l'hypocalcémie par la diminution à la fois de l'absorption intestinale de calcium, et de sa réabsorption tubulaire.

Des études ont montré une action directe de la vitamine D native, ainsi que l'existence d'une 1- α -hydroxylation extra-rénale (monocytes, peau, placenta, os, parathyroïdes, pancréas, ganglions lymphatiques, poumon et glandes surrénales) (34).

La diminution du taux de PTH via la supplémentation en vitamine D native s'accompagne d'une augmentation parallèle de la calcémie (et de la phosphatémie), par stimulation de l'absorption gastro-intestinale (35). Les dérivés alpha-hydroxylés ont une action plus puissante sur la freination de la PTH.

Une récente méta-analyse retrouvait une diminution du risque relatif de mortalité pour chaque augmentation de 10 ng/mL du taux de vitamine D, tout en prenant en compte certains facteurs confondants comme la durée de dialyse ou la valeur de PTH (36).

Les sels de calcium (carbonate et acétate) n'ont pas démontré d'effet sur le contrôle de l'HPTS. Ils peuvent par contre provoquer une hypercalcémie et aggraver les calcifications vasculaires.

Les chélateurs du phosphore réduisent la phosphatémie en complexant le phosphore alimentaire dans la lumière intestinale. Les recommandations KDIGO suggèrent leur utilisation chez les patients en dialyse, afin de ramener les phosphatémies élevées vers la normale (4).

Il existe plusieurs catégories de traitement chélateurs du phosphore (37,38). Les chélateurs aluminiques et les sels de magnésium ne doivent plus être utilisés car ils exposent à des effets indésirables graves en administration prolongées (toxicité osseuse et intestinale). Les sels de calcium peuvent être utilisés comme chélateurs, mais exposent au risque d'hypercalcémie et leur utilisation doit être limitée d'après les dernières recommandations KDIGO 2017. Les chélateurs non calciques et non aluminiques regroupent le carbonate de lanthane et le sévélamer et bénéficient d'une bonne expérience d'utilisation. Enfin, l'oxyhydroxyde sucroferrique, sel de fer, a montré son efficacité pour le traitement de l'hyperphosphatémie (39,40).

Plusieurs études ont montré l'intérêt du traitement de l'hyperphosphatémie pour le contrôle des taux de PTH (41).

Dans un second temps, quand le traitement conventionnel est insuffisant, l'utilisation d'un traitement calcimimétique (Cinacalcet) ou la réalisation d'une parathyroïdectomie sont à envisager.

La parathyroïdectomie a longtemps été le traitement de référence pour les HPTS réfractaires malgré l'utilisation des traitements précités. Depuis l'avènement du Cinacalcet, ses indications se sont restreintes, mais sont mal définies, tout comme les différentes techniques chirurgicales (42–46). Plusieurs études ont cependant montré son bénéfice, tant sur les complications osseuses que sur les complications cardiovasculaires et la mortalité (47–49).

Le Cinacalcet, traitement calcimimétique, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2004 pour le traitement de l'HPTS chez les patients dialysés. Il augmente la sensibilité des récepteurs calciques à la calcémie, conduisant à une diminution de la synthèse et de la sécrétion de la PTH, sans augmenter les taux circulants de calcium et de phosphore. Il peut être utilisé en association avec des traitements chélateurs du phosphore et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins.

Bien que certaines études et méta-analyses aient montré une efficacité du Cinacalcet sur l'amélioration des paramètres biologiques (PTH), la diminution du recours à la parathyroïdectomie, ou encore la diminution des hospitalisations pour causes cardiovasculaires, l'intérêt du Cinacalcet pour des critères de jugements forts, tels que la mortalité, n'est pas formellement prouvée (50–54).

L'étude interventionnelle « ADVANCE » visait à évaluer la progression des calcifications coronaires et des valves cardiaques sous Cinacalcet (associé à de faibles doses d'analogues de la vitamine D), *versus* des doses flexibles d'analogues de la vitamine D en monothérapie, à un an de suivi. Malgré l'absence de différence

significative sur le critère de jugement principal (évolution du score de calcification coronaire), cette étude montrait un léger effet bénéfique du Cinacalcet sur les calcifications valvulaire aortique (55). Cependant, cette étude souffrait de plusieurs limites, notamment, les doses d'analogues de la vitamine D dans le groupe contrôle étaient plus importantes que dans le groupe Cinacalcet, ayant pu favoriser la progression des calcifications vasculaires chez ces patients (56,57).

L'étude EVOLVE était un essai thérapeutique prospectif, randomisé et contrôlé, sur un grand effectif de patients (environ 4000 patients), avec des groupes parallèles. Elle avait pour objectif de comparer le Cinacalcet *versus* un placebo sur le critère de jugement composite suivant : la mortalité globale et la survenue d'événements cardiovasculaires non fatal (infarctus du myocarde ou angor instable, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires périphériques). L'étude, d'une durée de presque 6 ans, ne retrouvait pas de différence significative entre ces deux groupes de traitement (en analyse en intention de traiter). Cet essai était cependant marqué par d'importants biais : un déséquilibre d'âge des patients entre les deux groupes, et surtout un taux important de sortie prématurée de l'étude (pour des raisons non établies par le protocole) : plus de 60% des patients du groupe Cinacalcet ont pris le traitement de manière discontinue, tandis que presque 20% des patients du groupes placebo ont reçu du Cinacalcet (58). En corrigeant ces déséquilibres il était mis en évidence une différence significative entre les deux groupes en faveur du groupe Cinacalcet.

Une récente méta-analyse dirigée par Guoqi Wang *et al.* regroupait 25 articles comparant la prescription de Cinacalcet *versus* placebo. Cette méta-analyse ne retrouvait pas de réduction du risque de mortalité toutes causes ou de causes cardiovasculaires, mais une augmentation du nombres d'effets secondaires (59).

Les principaux effets secondaires du Cinacalcet sont les troubles digestifs avec nausées, vomissements et diarrhées, et l'hypocalcémie symptomatique (60,61).

Enfin, des études médico-économiques montrent que l'utilisation du Cinacalcet a un coût moindre à celui d'une parathyroïdectomie uniquement pour les patients bénéficiant rapidement d'une transplantation rénale ou ayant une contre-indication médicale ou chirurgicale à la parathyroïdectomie en cas d'HPTS réfractaire (62).

Toutes ces études confirment que les indications respectives du Cinacalcet et de la parathyroïdectomie restent mal définies.

Problématiques :

La population des patients dialysés est une population très hétérogène, du fait de la physiopathologie et de l'histoire de leur maladie rénale même, mais aussi des autres comorbidités et de la polymédication particulièrement importante chez ces patients (63,64). De plus, le phénotype de l'HPTS s'est modifié, notamment avec le développement des techniques de dialyses : deux patients peuvent, à dosage de PTH égal, présenter deux états osseux opposés (16,20,21). Or, de nombreuses études considèrent que cette population est homogène, et qu'une stratégie thérapeutique unique peut être appliquée. En réalité, leurs conclusions sont parfois difficilement extrapolables à l'échelle du patient.

Depuis l'avènement du Cinacalcet, de nombreux essais cliniques ont étudié l'efficacité et l'innocuité de ce traitement. Cependant, comme nous l'avons déjà mentionné, si ce traitement calcimimétique a montré une certaine efficacité pour diminuer le taux de PTH circulant, aucune étude randomisée n'a montré d'impact du Cinacalcet sur des critères de jugements pertinents à l'échelle du patient. À contrario, certaines études ont montré que la parathyroïdectomie améliore la survie des patients dialysés

chroniques (65,66). Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée comparant la parathyroïdectomie au traitement par Cinacalcet pour la survie des patients.

Les différentes thérapeutiques exposées ci-dessus sont par ailleurs caractérisées par des marges thérapeutiques souvent étroites. Une sur-correction de l'HPTS expose au risque d'ostéopathie adynamique et au développement plus rapide de calcifications vasculaires (21), d'où l'importance de ne pas appliquer une stratégie thérapeutique unique, et de tenir compte des différents profils clinico-biologiques des patients (63).

Finalement, la prise en charge de l'HPTS reste encore discutable malgré les différentes conférences de consensus KDIGO (67).

À partir de la base de données de l'étude EPHEYL (Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine), nous proposons d'investiguer l'impact sur la survie d'une prescription de Cinacalcet sur une cohorte de patients dialysés avec un recul de cinq ans.

Présentation du travail :

L'étude EPHEYL, était une étude pharmacoépidémiologique, observationnelle, prospective, de cohorte, chez des patients présentant une IRCT au stade de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale), chez qui un diagnostic incident d'HPTS était réalisé (=nouvellement diagnostiqué). Il s'agissait d'une étude multicentrique, réalisée dans douze centres de dialyse de la région Lorraine (France), aussi bien dans des établissements privés que publics.

En 2014, L.Brunaud *et al.* ont étudié les différentes techniques utilisées en pratique courante pour la gestion de l'HPTS chez les patients dialysés (68). Entre le 1^{er} décembre 2009 et le 31 mai 2012, 269 patients remplissant les critères d'inclusions avaient été inclus après la mise en évidence d'une HPTS (=diagnostic incident). Après la période de suivi de deux ans, parmi les 186 patients toujours inclus, 125 (67%) avaient reçu du Cinacalcet. Cependant, comparé aux patients ne recevant pas de traitement par Cinacalcet, l'étude n'a pas montré d'effet significatif du traitement calcimimétique sur les valeurs moyennes de PTH, ni sur la proportion de patient atteignant les objectifs KDIGO 2009 (PTH entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale). Huit patients (4%) avaient bénéficié d'une parathyroïdectomie. Chez ces patients, on notait une baisse significative et durable des valeurs de PTH (68).

La période de suivi, limitée à deux ans, était une des limites de cette étude, avec pour conséquence des résultats précoces et l'absence de vision à long terme.

En 2014 également, P.Filippozi *et al.* se sont intéressés à l'impact sur la qualité de vie des patients dialysés d'une prescription précoce de Cinacalcet (= dans les 3 mois suivant le diagnostic d'HPTS). Comparé à des patients ne recevant pas de Cinacalcet ou bénéficiant d'une prescription tardive de ce traitement, la prescription précoce du traitement calcimimétique ne semblait pas avoir d'impact sur la qualité de vie des patients à un an (69).

L'objectif de notre étude est donc de prolonger le suivi de la cohorte à cinq ans, en étudiant l'impact du traitement par Cinacalcet sur la survie des patients et sur l'évolution de la PTH.

Article :

Introduction :

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), forme la plus fréquente des troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC), est une complication commune et sévère chez les patients au stade de dialyse de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT stade 5D) (4,5). Elle conduit à des anomalies osseuses et des calcifications vasculaires responsables de complications cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, artériopathies des membres inférieurs, accidents vasculaires cérébraux...) (47,70). Le management de l'HPTS joue donc un rôle central dans la prise en charge quotidienne des patients dialysés chroniques, du fait de son impact sur la mortalité dans cette population (71–73).

En 2009, les recommandations internationales « Kidney Disease Improving Global Outcomes » (KDIGO) sur les TMO-MRC ont proposé de maintenir, chez les patients dialysés, les valeurs de parathormone (PTH) entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale du laboratoire (4). En 2017, la mise à jour de cette conférence de consensus (24,25) recommandait l'utilisation, chez les patients au stade 5D d'IRCT nécessitant un traitement pour diminuer leur taux de PTH, soit d'un traitement par calcimimétique (Cinacalcet), calcitriol, ou analogue de la vitamine D, ou une combinaison de ces traitements.

Depuis l'avènement du Cinacalcet en 2004, les prescriptions médicamenteuses concernant l'HPTS ont été radicalement modifiées. Cependant, si ce traitement calcimimétique permet de diminuer les valeurs de PTH, ses effets concernant des critères pertinents à l'échelle du patient, tels que la survie ou la qualité de vie, restent

encore débattus. Effectivement, à ce jour, aucune étude randomisée, ni aucune méta-analyse, n'ont permis de mettre en évidence un impact bénéfique du Cinacalcet sur la mortalité toute cause ou la mortalité cardiovasculaire (52–54,59–61). À l'inverse, certaines études ont montré que la parathyroïdectomie permettait d'améliorer la survie des patients dialysés chroniques (65,66). Toutefois, il n'y a pas, à ce jour et à notre connaissance, d'études randomisées comparant directement l'efficacité du Cinacalcet à la parathyroïdectomie sur des critères de jugement fort, comme la survie.

EPHEYL (Étude PHarmacoloÉpidémiologique de l'hYperparathyroïdie secondaire en Lorraine), était une étude de pharmacoépidémiologie portant sur une cohorte de patients dialysés chroniques en Lorraine (France). EPHEYL avait pour objectif de décrire les indications, l'efficacité et la tolérance des différentes interventions thérapeutiques prescrites pour contrôler l'HPTS, en situation de pratique clinique quotidienne. À partir de cette cohorte de patients, nous avons publié plusieurs travaux. Le premier travail concluait que la prise en charge des patients souffrant d'HPTS devait être adaptée au cas par cas du fait de l'hétérogénéité de la population des patients dialysés chroniques (74) ; nous avons également montré que si le traitement par Cinacalcet était majoritairement prescrit chez les patients dialysés chroniques, cela ne permettait pas d'améliorer significativement les valeurs de PTH moyenne ou la proportion de patients atteignant les normes KDIGO, comparé aux patients ne recevant pas ce traitement (68) ; enfin, la prescription précoce du Cinacalcet dans notre cohorte de patients, ne semblait pas être associée à une meilleure qualité de vie à 1 an (69). Plus récemment, en 2016, P.Filippozi *et al.*, avaient identifié 4 groupes différents de patients selon les trajectoires d'évolution des taux de PTH et de phosphorémie, dont un groupe de patients plus jeunes et avec un taux plus élevé de phosphatases alcalines osseuses correspondant à une situation d'HPTS non contrôlée (75).

Dans la présente analyse, nous étudions l'impact de la prescription de Cinacalcet sur la survie des patients de la cohorte EPHEYL à 5 ans.

Patients et méthodes :

L'étude de pharmacoépidémiologie EPHEYL, était une étude de cohorte prospective, observationnelle, menée en Lorraine dans les 12 structures de dialyse adulte et visait à décrire la prise en charge des patients dialysés et ayant une HPTS (68,69,74,75).

Critères d'inclusion :

Entre le 1^{er} décembre 2009 et le 31 mai 2012, tous les patients mis en dialyse, dans un centre de dialyse lorrain, depuis au moins 3 mois (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ont été identifiés à partir du registre REIN (Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie) (76). Parmi ces patients, ont été inclus uniquement les patients adultes (≥ 18 ans) pour lesquels le diagnostic d'HPTS (PTH ≥ 500 pg/ml) était posé pour la première fois après le 01/12/2009. Une fois inclus, les patients ont été suivis de façon prospective pendant 2 ans, puis de façon rétrospective à partir d'un recueil dans les dossiers médicaux entre la 3^e et la 5^e année.

La date d'inclusion correspondait à la date de la première PTH ≥ 500 pg/ml. Le seuil de PTH avait été choisi à 500 pg/ml car il correspondait aux recommandations K-DOQI de 2003 (23) en vigueur au moment de la mise en place de l'étude. Depuis, les recommandations KDIGO ont proposé de maintenir une valeur de PTH entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale (4), l'HPTS étant définie comme une valeur de PTH supérieure à 9 fois la limite normale supérieure du laboratoire.

Critère de jugement :

Le critère de jugement principal était la survenue du décès. Les décès ont été identifiés au cours du suivi prospectif de la cohorte et également à travers le registre REIN. La date du décès ainsi que la cause étaient recueillies. Les causes de décès étaient codées selon la classification utilisée dans le registre REIN. Les causes médicales de décès étaient systématiquement vérifiées et validées par 2

néphrologues. Les patients étaient suivis jusqu'à la survenue de l'événement, l'arrêt de la dialyse pour greffe rénale ou pour raisons médicales d'ordres palliatives, ou jusqu'à la date des dernières nouvelles qui pouvait correspondre au dernier suivi avant de les perdre de vue ou à la date de fin de l'étude fixée au 31/05/2017.

Données collectées :

Les données recueillies dans le cadre de l'étude EPHEYL ont déjà été décrites par ailleurs (68,69,74,75). Brièvement, les données sociodémographiques et cliniques étaient extraites du registre REIN ou recueillies prospectivement pendant 2 ans, puis de façon rétrospective à partir du dossier médical entre la 3^e et la 5^e année. Les données recueillies étaient : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la date de mise en dialyse, le type de dialyse, la néphropathie initiale, les antécédents ostéo-articulaires, les comorbidités, les paramètres biologiques (PTH, calcémie, phosphorémie, vitamine D, phosphatases alcalines), le traitement par Cinacalcet et la parathyroïdectomie. Les données concernant le traitement par Cinacalcet étaient recueillies directement dans le dossier médical du patient. Les maladies cardiovasculaires regroupaient les pathologies suivantes : insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde, anévrisme de l'aorte, troubles du rythme, artériopathies des membres inférieurs, accidents vasculaire cérébraux ou accidents ischémiques transitoires. Concernant les dosages de PTH, les normes de tous les laboratoires biologiques ont été renseignées (4 techniques de dosage de la PTH étaient utilisées). Les données thérapeutiques à propos de la prescription ou non de Cinacalcet et les données biologiques ont été recueillies à l'inclusion et étaient mises à jour une fois par an au cours du suivi.

Analyses statistiques :

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de leur niveau de PTH à l'inclusion : < 9 fois la limite normale supérieure ou ≥ 9 fois la limite normale supérieure, ainsi que 2 groupes selon la prescription ou non de Cinacalcet.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été décrites selon les méthodes statistiques usuelles : fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles, moyenne et écart-type (ou médiane et espace interquartile, selon la normalité ou non de la distribution) pour les variables continues. Les tests utilisés en analyse bivariable étaient le test du Chi² ou le test exact de Fischer pour les variables catégorielles et le test de Student ou de Mann&Whitney pour les variables continues.

Pour évaluer la relation entre sévérité de l'HPTS, prescription ou non de Cinacalcet (qui sont 2 facteurs qui évoluent dans le temps) et la survenue du décès, nous avons mené une approche basée sur les Modèles Structuraux Marginaux (MSM) (77–80). Cette approche était nécessaire pour prendre en compte le fait que le taux de PTH était à la fois un motif de prescription de Cinacalcet mais aussi une conséquence de l'effet du traitement (facteur de confusion dépendant du temps). Par ailleurs l'élévation du taux de PTH pouvait aussi avoir un effet sur la survenue de l'événement. Cette relation dans le temps entre ces 2 variables entraînait une situation de confusion dépendante du temps justifiant la mise en œuvre de méthodes statistiques permettant de mieux la contrôler tel que dans les Modèles Structuraux Marginaux (MSM). Les covariables d'ajustement étaient les variables initiales (sexe, âge, comorbidités). Les risques relatifs (RR) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) étaient calculés. Les analyses étaient réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats :

D'après le registre REIN, entre le 1^{er} décembre 2009 et le 31 mai 2012, 2137 patients étaient en dialyse depuis au moins 3 mois en Lorraine. Parmi eux, 269 (12,6%) patients ont été inclus dans l'étude après le diagnostic d'HPTS (PTH \geq 500pg/ml pour la première fois) (*Figure 1*). Les caractéristiques sociodémographiques, l'étiologie de la néphropathie initiale, les comorbidités, la méthode de dialyse et les variables biologiques à l'inclusion sont reportées dans le *Tableau 1*. Les 269 patients inclus avaient tous un stade 5D d'IRCT et étaient traités soit par hémodialyse (n=245 ; 91%) ou dialyse péritonéale (n=24 ; 9%), avec une durée moyenne de dialyse avant l'inclusion de $28,2 \pm 36,1$ mois. Cent vingt-cinq (46,5%) et 133 (49,4%) patients étaient respectivement diabétiques ou atteints d'une maladie cardiovasculaire. À l'inclusion, le taux moyen de PTH était de $655,9 \pm 215,9$ pg/ml, avec 153 (56,9%) des patients qui atteignaient les normes KDIGO, et 116 (43,1%) hors normes (PTH > 9 fois la norme supérieure). Toutes les caractéristiques étaient similaires entre les 2 groupes (PTH dans les normes et PTH > 9 fois la norme supérieure), hormis l'âge, la durée de dialyse avant l'inclusion, et la phosphorémie à l'inclusion. Les patients atteignant les normes KDIGO étaient plus vieux (69,7 vs 62,8 ans ; p=0,0035), étaient dialysés depuis plus longtemps (31,3 vs 24,2 mois ; p<0,0001) et avaient une phosphorémie plus basse (1,6 vs 1,7 mmol/l ; p=0,0492) (*Tableau 1*).

À 5 ans de suivi, seulement 83 (31%) patients étaient toujours vivant et en dialyse. Durant le suivi, 135 patients étaient décédés (50,2%), 47 greffés (17,5%) et 4 perdus de vue (1,5%) (*Figure 1*).

Au cours des 5 ans de suivi, 184 (68,4%) patients ont reçu un traitement par Cinacalcet. Les caractéristiques des patients traités par Cinacalcet (n=184 ; 68,4%) et non traités par Cinacalcet (n=85 ; 31,6%) sont reportées dans le *Tableau 2*. Il existait des différences significatives entre les 2 groupes : les patients traités par Cinacalcet

avaient un taux moyen de PTH plus élevé à l'inclusion que les patients non traités par Cinacalcet (683,6 vs 595,9 pg/ml ; $p=0,0003$), de même, ils atteignaient moins les normes KDIGO (48,4% vs 75,3% ; $p<0,0001$) et avaient des calcémies et phosphorémies moyennes plus élevées (respectivement 2,22 vs 2,18 mmol/l ; $p=0,0339$; et 1,71 vs 1,56 mmol/l ; $p=0,0068$). Cependant, tous les autres critères étaient similaires entre les 2 groupes de patients (*Tableau 2*).

Chez les patients traités par Cinacalcet, le délai moyen de prescription du traitement après l'inclusion était de $7,6 \pm 9,7$ mois. La posologie moyenne était de $39,3 \pm 15,1$ mg/jour, et 109 (59,2%) patients avaient une posologie inférieure ou égale à 30 mg/jour. La durée moyenne de prescription du Cinacalcet était de $22,1 \pm 17,9$ mois. Dans la plus grande majorité des cas, la prescription du traitement calcimimétique avait lieu dans la première année du suivi ($n=130$; 70,7%) (*Tableau 2*).

Parmi cette cohorte de patients, 13 (4,8%) ont eu une parathyroïdectomie (12 dans le groupe traité par Cinacalcet et 1 dans le groupe non traité). Le délai moyen entre l'inclusion et la chirurgie était de $20,6 \pm 12,6$ mois.

Après prise en compte des facteurs de confusions dépendants du temps et des autres covariables, il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre le groupe de patients traité par Cinacalcet et le groupe de patients non traité (RR=1,5 ; IC95% [0,87-2,61] ; $p=0,139$) (*Tableau 3*).

Le risque de décès augmentait significativement avec l'âge (RR=1,08 ; IC95% [1,05-1,11] ; $p<0,0001$), chez les patients diabétiques (RR=2,21 ; IC95% [1,22-3,98] ; $p=0,0085$), chez les patients souffrant d'un handicap (RR=5,55 ; IC95% [2,57-11,99] ; $p<0,0001$) et chez les patients présentant une hyperphosphorémie à l'inclusion (RR=3,11 ; IC95% [1,73-5,57] ; $p=0,0001$) (*Tableau 3*).

La *Figure 2* représente l'incidence cumulée de décès selon les 2 groupes de patients (ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités). L'incidence cumulée de décès était

plus élevée dans le groupe traité par Cinacalcet, mais la différence n'était pas significative comparé au groupe non traité ($p=0,1384$).

Les principales causes de décès étaient les affections cardiaques (23,7%) et vasculaires (10,4%), les pathologies infectieuses (14,1%), les cancers (14%), la dénutrition (11,9%) et inconnues (11,9%).

À 5 ans de suivi, les valeurs moyennes de PTH diminuaient de 683,6 pg/ml à l'inclusion à 294,7 pg/ml à 5 ans dans le groupe traité par Cinacalcet, et de 595,9 pg/ml à 318,0 pg/ml dans le groupe non traité ($p=0,2208$). La *Figure 3*, représente les variations de la PTH de l'inclusion à 5 ans dans le groupe traité par Cinacalcet et le groupe non traité (*Figure 3*).

À la fin du suivi, le pourcentage de patient atteignant les normes KDIGO était similaire dans les 2 groupes de patients : 84,8% dans le groupe traité par Cinacalcet *versus* 83,3% dans le groupe non traité ($p=0,8757$).

Discussion :

Nous avons évalué l'impact du Cinacalcet sur un critère de jugement fort qu'est la survie chez des patients au stade 5D d'IRCT. Bien que le traitement par Cinacalcet soit fréquemment utilisé chez 68,4% des patients, il n'avait pas d'impact significatif sur la survie à 5 ans des patients, comparé au groupe non traité par Cinacalcet. Parmi les variables liées à la survie, l'impact du Cinacalcet était au second plan par rapport à l'impact négatif de l'hyperphosphorémie, du diabète, de l'âge et du handicap.

Concernant l'évolution de la variable biologique PTH, celle-ci était similaire dans les 2 groupes, tout comme le pourcentage de patients atteignant les normes KDIGO 2009 qui augmentait dans les 2 groupes.

Dans notre cohorte, 13 patients ont eu une parathyroïdectomie. Ce geste chirurgical était donc rare et réservé aux cas d'HPTS réfractaires et sévères.

Se pose alors la question de la juste prescription du Cinacalcet, que va devoir supporter le patient, par rapport à une intervention chirurgicale maîtrisée, dont l'indication est posée précocement.

Dans la littérature, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact du Cinacalcet sur des critères cliniques, dont la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire (52,53,59,60). Une récente méta-analyse a regroupé 25 études randomisées contrôlées (soit 8481 patients) qui comparaient le Cinacalcet *versus* placebo dans l'HPTS (59). Cette méta-analyse retrouvait 21 et 12 articles qui, respectivement, ne montraient pas de diminution de la mortalité toutes causes ni de la mortalité cardiovasculaire secondaire à l'utilisation du Cinacalcet. Il était noté une diminution de l'incidence des parathyroïdectomies dans 7 articles, une augmentation du risque d'effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées et hypocalcémie) dans 15 articles, et 3 articles retrouvaient une absence de diminution significative du risque de fracture. Trois autres méta-analyses trouvaient des résultats similaires à

celle précitée (52,53,60). Les résultats de notre étude sont donc conformes à ceux de la littérature existante à l'heure d'aujourd'hui. En effet, aucune étude randomisée n'a mis en évidence d'impact du Cinacalcet sur un critère de jugement fort tel que la mortalité.

À contrario, la littérature concernant l'impact du Cinacalcet sur les valeurs de PTH est variable. La plupart des études retrouvent une amélioration significative des paramètres biologiques, comme la PTH, chez les patients traités par Cinacalcet (54,60,70). D'autres ne concluent pas à un effet significatif du Cinacalcet sur l'évolution de la PTH. C'est le cas de l'étude « PARADIGM » qui ne retrouvait pas de réduction significative des valeurs de PTH dans le groupe de patients traité par Cinacalcet comparé à un groupe traité par analogue de la vitamine D en monothérapie (81). Dans notre étude, l'évolution de la PTH était similaire dans les 2 groupes, ce qui était déjà le cas dans l'étude réalisée en 2014, où le suivi à 2 ans ne montrait pas d'impact du Cinacalcet ni sur les valeurs moyennes de PTH, ni sur la proportion de patients atteignant les normes KDIGO de PTH (68). La mauvaise observance du traitement est l'une des principales raisons pouvant expliquer ces résultats.

Dans notre étude, seulement 4,8% des patients ont bénéficié d'une parathyroïdectomie. Ce résultat est concordant avec plusieurs études qui ont montré une diminution de l'incidence de la parathyroïdectomie chez les patients traités par Cinacalcet (52,53).

Depuis sa mise sur le marché en 2004, le Cinacalcet est devenu un traitement fréquemment prescrit, sans qu'aucune étude randomisée n'ait mis en évidence un bénéfice sur la survie globale ou cardiovasculaire des patients, et ce, malgré des effets secondaires fréquemment rapportés. En effet, comme dans la récente méta-analyse précitée (59), de nombreuses études ont rapporté une augmentation du risque d'effets secondaires, essentiellement d'ordres digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et métaboliques (hypocalcémie).

En 2015, du fait de ces résultats décevants, l'Australie a supprimé le Cinacalcet de la liste des médicaments remboursés. Après une période de prescriptions surement excessives et parfois inadaptées du Cinacalcet ayant conduit à une baisse de l'incidence des parathyroïdectomies, en 2018, la chirurgie des glandes parathyroïdes semble garder toute sa place dans l'arsenal thérapeutique des HPTS sévère (82).

Les points forts de notre étude sont la durée du suivi de cinq ans qui permet, avec un recul significatif, d'évaluer l'évolution des patients souffrant d'HPTS, dont le diagnostic était porté de façon incident. De plus, le modèle statistique utilisé pour cette étude (MSM), a permis d'éviter des biais de confusion dépendants du temps, liés au fait que notre exposition (= prescription de Cinacalcet), le niveau de PTH et notre critère de jugement principal (= la survenue du décès), étaient des facteurs dépendants du temps. Cette approche permettait également de prendre en compte que le taux de PTH influençait la prescription ou non de Cinacalcet, mais était également le reflet de l'effet du traitement et pouvait aussi avoir un impact sur la survenue de l'évènement (24–27).

Notre étude a toutefois plusieurs limites. Premièrement, un faible effectif de patients à l'inclusion et donc une puissance limitée. Deuxièmement, le suivi prospectif dans un premier temps puis rétrospectif dans un second temps, a limité le recueil de certaines variables. Troisièmement, la prise en charge médicale des patients dialysés chroniques au sens large, et de l'HPTS plus précisément, varie d'un centre de dialyse à un autre, voire d'un médecin à un autre. En effet, la prise en charge de l'HPTS reste encore non consensuelle. Cette variabilité des pratiques a pu engendrer un biais dans nos résultats. Enfin, dans une telle étude nous avons été confrontés au biais d'observance des patients. En outre, la population des patients dialysés chroniques souffre d'une polymédication importante, pouvant être responsable d'une mauvaise observance de certain traitement, et du Cinacalcet en particulier du fait de ses effets secondaires fréquents.

Conclusion :

En conclusion, notre étude met en évidence un probable mésusage du Cinacalcet : trop de prescriptions, prescriptions trop précoces et pas suffisamment d'indication de parathyroïdectomie. Les résultats de l'étude doivent encourager le clinicien à suivre de près les paramètres biologiques, mais aussi à prendre du recul pour ses prescriptions. Le Cinacalcet est certes efficace pour contrôler les valeurs de PTH. Cependant, nous recommandons aux cliniciens de mieux cerner les indications de ce traitement calcimimétique en s'appuyant sur le profil des patients. En outre, les patients jeunes dont l'HPTS échappe au contrôle sont probablement une population cible, plutôt que les patients âgés à risque d'hypoparathyroïdie (75).

Conclusion générale et perspectives :

Notre étude, à l'image des études précédentes, n'a pas permis de mettre en évidence d'impact du traitement par Cinacalcet sur la survie des patients dialysés chroniques de la région Lorraine. Elle rappelle par contre l'importance des comorbidités telles que le diabète ou le handicap et l'impact de l'hyperphosphorémie sur la survie des patients dialysés chroniques. De même, dans notre étude, l'impact du Cinacalcet sur l'évolution des valeurs de PTH n'est pas significatif comparé aux patients non traités par Cinacalcet, ce qui était déjà le cas dans l'étude réalisée en 2014, où le suivi à 2 ans ne montrait pas d'impact du Cinacalcet ni sur les valeurs moyennes de PTH, ni sur la proportion de patients remplissant les normes KDIGO de PTH (68). Si l'utilisation du Cinacalcet depuis sa mise sur le marché en 2004 s'est dans un premier temps rapidement répandue, l'absence d'études prouvant son impact sur la survie globale ou cardiovasculaire des patients à ce jour, invite les cliniciens à prendre du recul quant à sa prescription. En effet, à la vue de l'hétérogénéité de la population des patients dialysés chroniques, la prise en charge de l'HPTS doit être adaptée au cas par cas (74,75). L'évolution des différentes recommandations reflète bien cette prise de conscience : d'objectifs précis de PTH entre 150 et 300 pg/ml (23), nous sommes passés à des objectifs plus larges de PTH comprise entre 2 et 9 fois la norme supérieure du laboratoire (4) ; ou encore l'apparition plus récente des autres marqueurs du remodelage osseux dans la prise en charge de l'HPTS (24,25). Étant donné ces preuves décevantes, la parathyroïdectomie garde toute sa place dans la prise en charge de l'HPTS sévère et persistante.

La prise en charge de l'HPTS reste donc encore non consensuelle malgré la mise à jour récente des recommandations internationale KDIGO (24,25). Comme le montrent nos résultats, il est important de rappeler que si le contrôle des valeurs élevées de PTH est important, il ne faut pas sous-estimer l'impact péjoratif de certaines comorbidités comme le diabète, mais aussi de certains paramètres biologiques tel que l'hyperphosphorémie.

Comme nous l'avons déjà rappelé, la population des patients dialysés chroniques est une population hétérogène et fragile dont l'espérance de vie reste limitée malgré la mise en dialyse. Dans cette situation, la qualité de vie des patients est primordiale et passe par la limitation, tant que possible, de la polymédication, source importante d'effets indésirables (69,83). Si l'HPTS impacte la qualité de vie des patients, rappelons que le Cinacalcet est un pourvoyeur important d'effets secondaires, notamment digestifs, responsable d'une détérioration de la qualité de vie des patients. La prise en charge de l'HPTS doit donc être adaptée à chaque patient : le Cinacalcet garde toute sa place chez les patients jeunes dont l'HPTS échappe au contrôle et chez qui une greffe rénale est envisagée à plus ou moins court terme ; à l'inverse, le clinicien doit prendre du recul quant à la prescription de Cinacalcet chez les patients plus âgés et à risque de développer une hypoparathyroïdie (75). La parathyroïdectomie a montré son effet bénéfique sur la qualité de vie des patients, aussi bien sur des critères physiques que mentaux (83). Cependant, il faut noter que comme pour la mortalité, parathyroïdectomie et Cinacalcet dans l'impact sur la qualité de vie, n'ont pas été comparés directement et que des études plus rigoureuses sont encore nécessaires.

Tableaux :

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion, selon l'obtention ou non des cibles KDIGO 2009 (n=269).

	Tous les patients			Patients dans les normes KDIGO (PTH < 9 LSN)			Patients au-dessus des normes KDIGO (PTH > 9 LSN)			p**
	N= 269			N=153 (56,9%)			N=116 (43,1%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Sexe										0,7459
Masculin	157	58,4		88	57,5		69	59,5		
Féminin	112	41,6		65	42,5		47	40,5		
Âge à l'inclusion (années)	269	66,7	15,6	153	69,7	13,5	116	62,8	17,2	0,0035
Moins de 65 ans	101	37,5		44	28,8		57	49,1		
65 ans et plus	168	62,5		109	71,2		59	50,9		
IMC § (kg/m²)	266	28,6	7,1	151	29,1	7,2	115	27,9	7,0	0,1016
<18,5	8	3,0		4	2,6		4	3,5		
[18,5-25[78	29,3		38	25,2		40	34,8		
[25-30[88	33,1		53	35,1		35	30,4		
≥30	92	34,6		56	37,1		36	31,3		
Néphropathie										0,4743
Diabète	40	14,9		26	17,0		14	12,1		
Glomérulonéphrites	26	9,7		13	8,5		13	11,2		
Inconnue	78	29,0		47	30,7		31	26,7		
Polykystose rénale	20	7,4		13	8,5		7	6,0		
Pyélonéphrite	12	4,5		6	3,9		6	5,2		
Autres	50	18,6		29	19,0		21	18,1		
Maladie rénale vasculaire (dont HTA)	43	16,0		19	12,4		24	20,7		
Comorbidités										
Diabète	125	46,5		79	51,6		46	39,7		0,0511
Maladie cardiovasculaire §§	133	49,4		83	54,2		50	43,1		0,0702
Insuffisance cardiaque	50	18,6		30	19,6		20	17,2		0,6212
Accident Vasculaire Cérébral	21	7,8		14	9,2		7	6,0		0,3455
Présence d'un handicap	34	12,6		15	9,8		19	16,4		0,1080
Antécédents ostéoarticulaires										
Fracture (au moins une) quel que soit le site	51	19,0		30	19,7		21	18,1		0,7357
Goutte ou chondrocalcinose articulaire	38	14,1		22	14,4		16	13,8		0,8913
Arthrose	67	24,9		39	25,5		28	24,1		0,7995
Arthrites	12	4,5		9	5,9		3	2,6		0,1947
Ostéoporose	11	4,1		5	3,3		6	5,2		0,4414
Canal carpien	18	6,7		14	9,3		4	3,4		0,0600
Maladie inflammatoire/systémique	7	2,6		3	2,0		4	3,5		0,4461
Au moins 1 antécédent ostéoarticulaire	138	51,3		80	52,3		58	50,0		0,7101
Méthode de dialyse (à l'inclusion)										0,5600
Hémodialyse	245	91,1		138	90,2		107	92,2		
Dialyse Péritonéale	24	8,9		15	9,8		9	7,8		
Ancienneté en dialyse (mois)	269	28,2	36,1	153	31,3	36,0	116	24,2	35,8	<0,0001

	Tous les patients			Patients dans les normes KDIGO (PTH < 9 LSN)			Patients au-dessus des normes KDIGO (PTH > 9 LSN)			p**
	N= 269			N=153 (56,9%)			N=116 (43,1%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
PTH (pg/ml)	269	655,9	215,9	153	554,6	57,8	116	789,5	269,4	<0,0001
Rapport PTH/norme du laboratoire	269	9,5	3,1	153	7,9	0,7	116	11,7	3,6	<0,0001
PTH : Atteinte des cibles KDIGO										
12 mois	186	77,8		116	85,9		70	67,3		0,0006
24 mois	171	81,8		97	81,5		74	82,2		0,8952
36 mois	170	79,1		96	79,3		74	78,7		0,9124
48 mois	101	81,5		59	80,8		42	82,4		0,8291
60 mois	82	84,5		46	80,7		36	90,0		0,2125
Phosphore (mmol/l)	269	1,7	0,5	153	1,6	0,4	116	1,7	0,5	0,0492
Vitamine D	123	21,4	15,4	77	20,1	15,0	46	23,7	16,0	0,1876
Phosphatases alcalines	245	107,4	84,1	144	101,3	49,2	101	116,2	116,8	0,3995
Calcémie (mmol/l)	269	2,2	0,1	153	2,2	0,1	116	2,2	0,2	0,3555
<2.2 mmol/l	128	47,6		75	49,0		53	45,7		
≥2.2 mmol/l	141	52,4		78	51,0		63	54,3		
Traitement par Cinacalcet										
Pas de prescription de Cinacalcet	85	31,6		64	41,8		21	18,1		<0,0001
Prescription de Cinacalcet	184	68,4		89	58,2		95	81,9		
Délai de mise en route du Cinacalcet (mois)	184	7,6	9,7	89	8,4	9,8	95	6,8	9,6	0,1501
Période de prescription du Cinacalcet										
Pas de Cinacalcet	96	35,7		68	44,4		28	24,1		0,0038
1ere année	130	48,3		62	40,5		68	58,6		
2e année	29	10,8		13	8,5		16	13,8		
4e année	12	4,5		9	5,9		3	2,6		
5e année	2	0,7		1	0,7		1	0,9		
Durée totale du traitement (mois)	184	22,1	17,9	89	23,0	19,0	95	21,2	16,9	0,5692
Posologie moyenne	184	39,3	15,1	89	37,2	13,1	95	41,2	16,5	0,0444

* Ecart-type.

** Test du Chi-2 pour les variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

§ IMC : Indice de Masse Corporelle.

§§ Maladie cardiovasculaire : insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde, anévrisme de l'aorte (à partir de 2008), arythmie, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.

Tableau 2. Caractéristiques des patients selon le traitement ou non par Cinacalcet (n=269).

	Total N= 269			Pas de prescription de Cinacalcet N=85 (31,6%)			Prescription de Cinacalcet N=184 (68,4%)			p**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Sexe										0,6685
Masculin	157	58,4		48	56,5		109	59,2		
Féminin	112	41,6		37	43,5		75	40,8		
Âge à l'inclusion (années)	269	66,725	15,578	85	69,012	15,117	184	65,668	15,714	0,0955
Moins de 65 ans	101	37,5		28	32,9		73	39,7		
65 ans et plus	168	62,5		57	67,1		111	60,3		
IMC § (kg/m²)	266	28,577	7,090	84	28,029	6,665	182	28,830	7,282	0,4672
<18,5	8	3,0		4	4,8		4	2,2		
[18,5-25[78	29,3		23	27,4		55	30,2		
[25-30[88	33,1		30	35,7		58	31,9		
≥30	92	34,6		27	32,1		65	35,7		
Manquant	3			1			2			
Néphropathie										0,9201
Diabète	40	14,9		12	14,1		28	15,2		
Glomérulonéphrites	26	9,7		7	8,2		19	10,3		
Inconnue	78	29,0		23	27,1		55	29,9		
Polykystose rénale	20	7,4		8	9,4		12	6,5		
Pyélonéphrite	12	4,5		3	3,5		9	4,9		
Autres	50	18,6		16	18,8		34	18,5		
Maladie rénale vasculaire (dont HTA)	43	16,0		16	18,8		27	14,7		
Comorbidités										
Diabète	125	46,5		37	43,5		88	47,8		0,5113
Maladie cardiovasculaire §§	133	49,4		45	52,9		88	47,8		0,4353
Insuffisance cardiaque	50	18,6		20	23,5		30	16,3		0,1567
Accident vasculaire cérébral	21	7,8		8	9,4		13	7,1		0,5048
Présence d'un handicap	34	12,6		13	15,3		21	11,4		0,3732
Antécédents ostéo-articulaires										
Fracture (au moins une) quel que soit le site	51	19,0		17	20,2		34	18,5		0,7335
Goutte ou chondrocalcinose articulaire	38	14,1		10	11,8		28	15,2		0,4497
Arthrose	67	24,9		18	21,2		49	26,6		0,3363
Arthrites	12	4,5		6	7,1		6	3,3		0,1607
Ostéoporose	11	4,1		1	1,2		10	5,5		0,0996
Canal carpien	18	6,7		5	6,0		13	7,1		0,7275
Maladie inflammatoire / systémique	7	2,6		2	2,4		5	2,7		0,8510
Au moins 1 antécédent ostéo- articulaire	138	51,3		38	44,7		100	54,3		0,1413

	Total N= 269			Pas de prescription de Cinacalct N=85 (31,6%)			Prescription de Cinacalct N=184 (68,4%)			p**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Méthode de dialyse										0,1160
Hémodialyse	245	91,1		74	87,1		171	92,9		
Dialyse Péritonéale	24	8,9		11	12,9		13	7,1		
Ancienneté en dialyse (mois)	269	28,249	36,061	85	31,341	41,072	184	26,821	33,520	0,4075
Biologie à M0										
PTH (pg/ml)	269	655,877	215,937	85	595,859	114,639	184	683,603	244,558	0,0003
<590	135	50,2		55	64,7		80	43,5		0,0012
≥590	134	49,8		30	35,3		104	56,5		
Rapport PTH/norme du laboratoire	269	9,525	3,066	85	8,554	1,746	184	9,973	3,425	<0,0001
PTH : Atteinte des cibles KDIGO										
Inclusion	153	56,9		64	75,3		89	48,4		<0,0001
12 mois	186	77,8		63	90,0		123	72,8		0,0035
24 mois	171	81,8		49	86,0		122	80,3		0,3412
36 mois	170	79,1		46	76,7		124	80,0		0,5900
48 mois	101	81,5		22	81,5		79	81,4		0,9964
60 mois	82	84,5		15	83,3		67	84,8		0,8757
Phosphore (mmol/l)	269	1,659	0,450	85	1,557	0,436	184	1,707	0,450	0,0068
Calcémie (mmol/l)	269	2,209	0,147	85	2,184	0,126	184	2,221	0,155	0,0339
<2.2 mmol/l	128	47,6		49	57,6		79	42,9		
≥2.2 mmol/l	141	52,4		36	42,4		105	57,1		
Vitamine D	123	21,415	15,414	39	21,228	16,544	84	21,502	14,963	0,6246
Phosphatases alcalines	245	107,408	84,062	79	98,937	42,590	166	111,440	97,681	0,7554
Délai de mise en route du Cinacalct (mois)	184	7,576	9,715	0			184	7,576	9,715	.
Période de prescription du Cinacalct										.
Inclusion	96	35,7		85	100,0		11	6,0		
1ere année	130	48,3		0	0,0		130	70,7		
2e année	29	10,8		0	0,0		29	15,8		
4e année	12	4,5		0	0,0		12	6,5		
5e année	2	0,7		0	0,0		2	1,1		
Durée totale du traitement (mois)	184	22,087	17,934	0			184	22,087	17,934	.
Posologie moyenne	184	39,282	15,051	0			184	39,282	15,051	.
≤30mg	109	59,2		.			109	59,2		
>30mg	75	40,8		.			75	40,8		

* Ecart-type.

** Test du Chi-2 pour les variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

§ IMC : Indice de Masse Corporelle.

§§ Maladie cardiovasculaire : insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde, anévrisme de l'aorte (à partir de 2008), arythmie, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.

Tableau 3. Facteurs associés à la survie en analyse multivariée (n=269).

Effet	Risque relatif	IC 95%		p
		Inf.	Sup.	
Traitement	1.510	0.874	2.608	0.1394
Âge	1.083	1.052	1.114	<.0001
PTH	0.963	0.865	1.071	0.4861
Calcémie	0.145	0.018	1.169	0.0698
Phosphatémie	3.106	1.731	5.574	0.0001
Sexe (M vs F)	1.702	0.957	3.027	0.0701
Diabète (oui vs non)	2.205	1.223	3.975	0.0085
Maladie cardio-vasculaire (oui vs non)	1.145	0.625	2.098	0.6620
Handicap (oui vs non)	5.546	2.565	11.991	<.0001
Antécédents osseux (oui vs non)	0.798	0.445	1.432	0.4489

Figures :

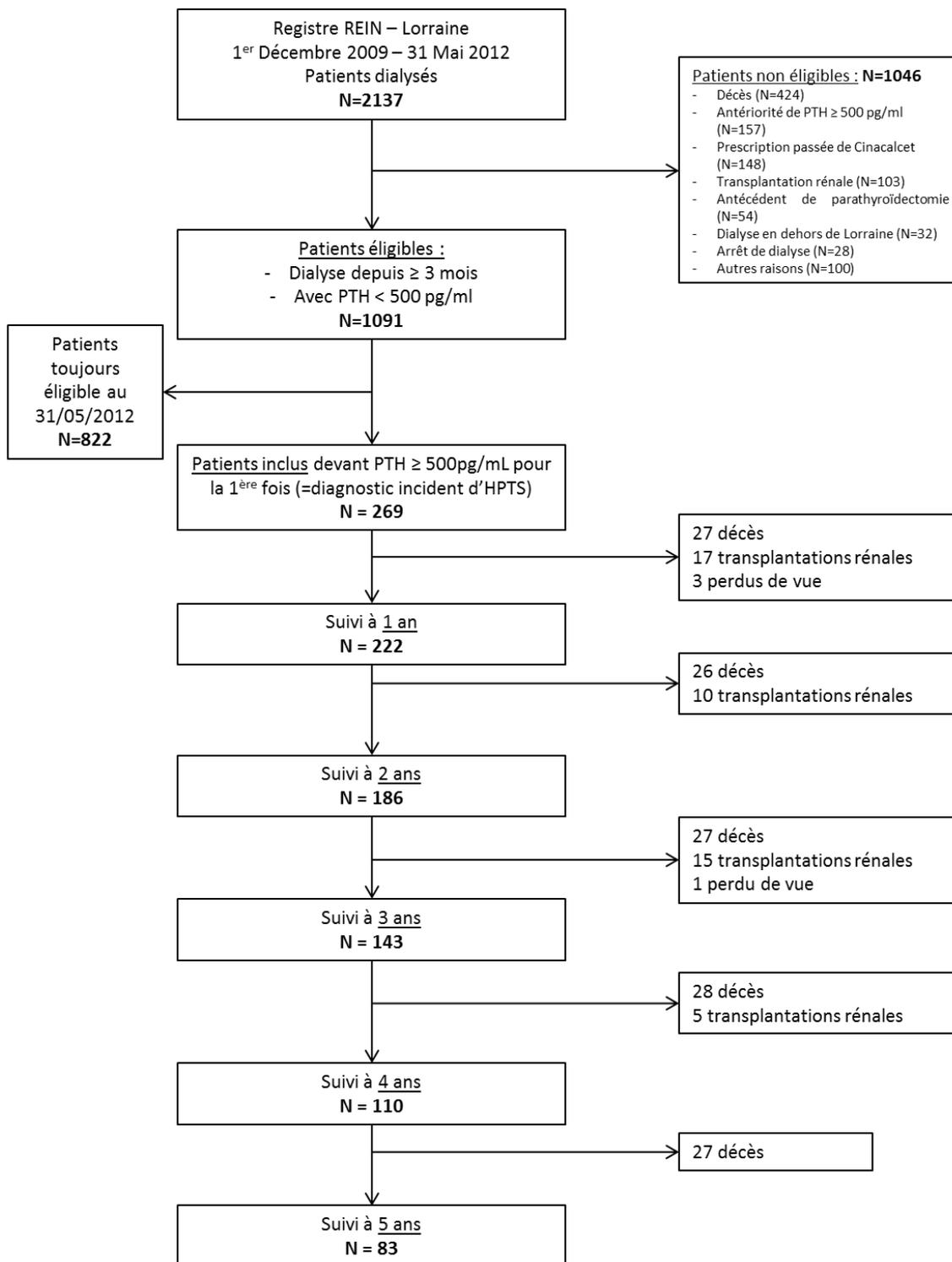


Figure 1. Diagramme de flux : sélection, inclusion et suivi des patients.

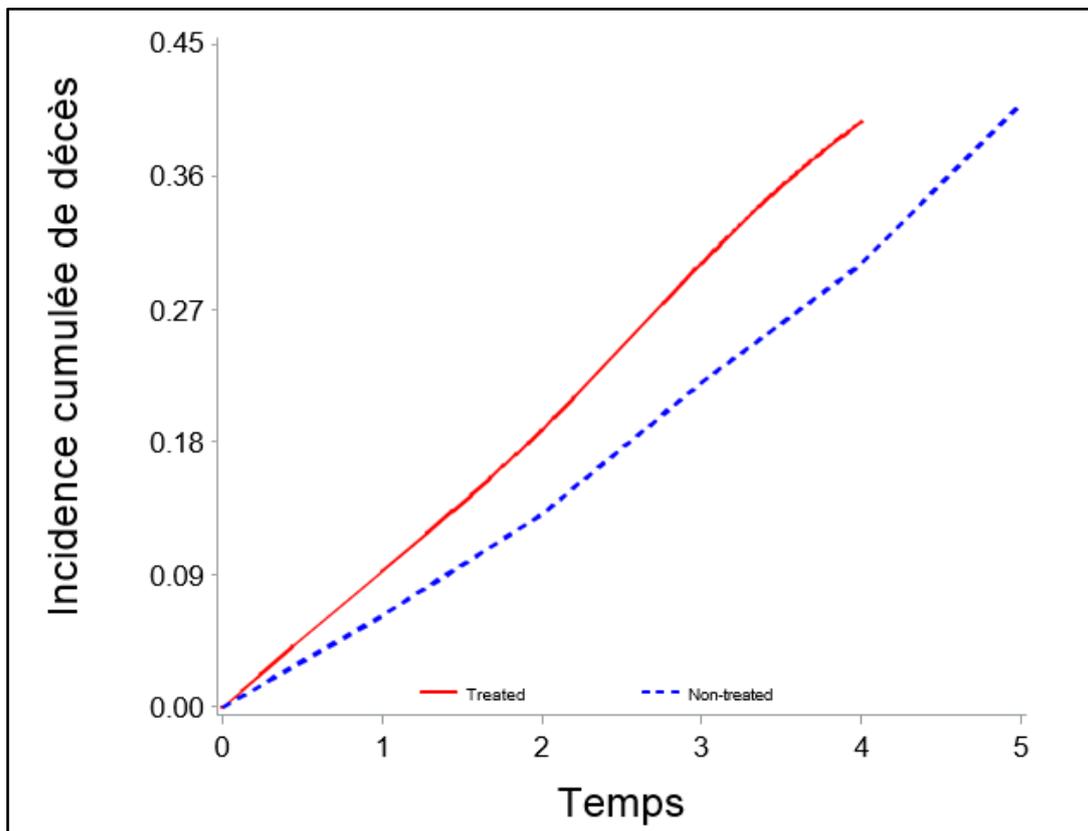


Figure 2. Incidence cumulée de décès selon le traitement ou non par Cinacalcet.
Ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités.

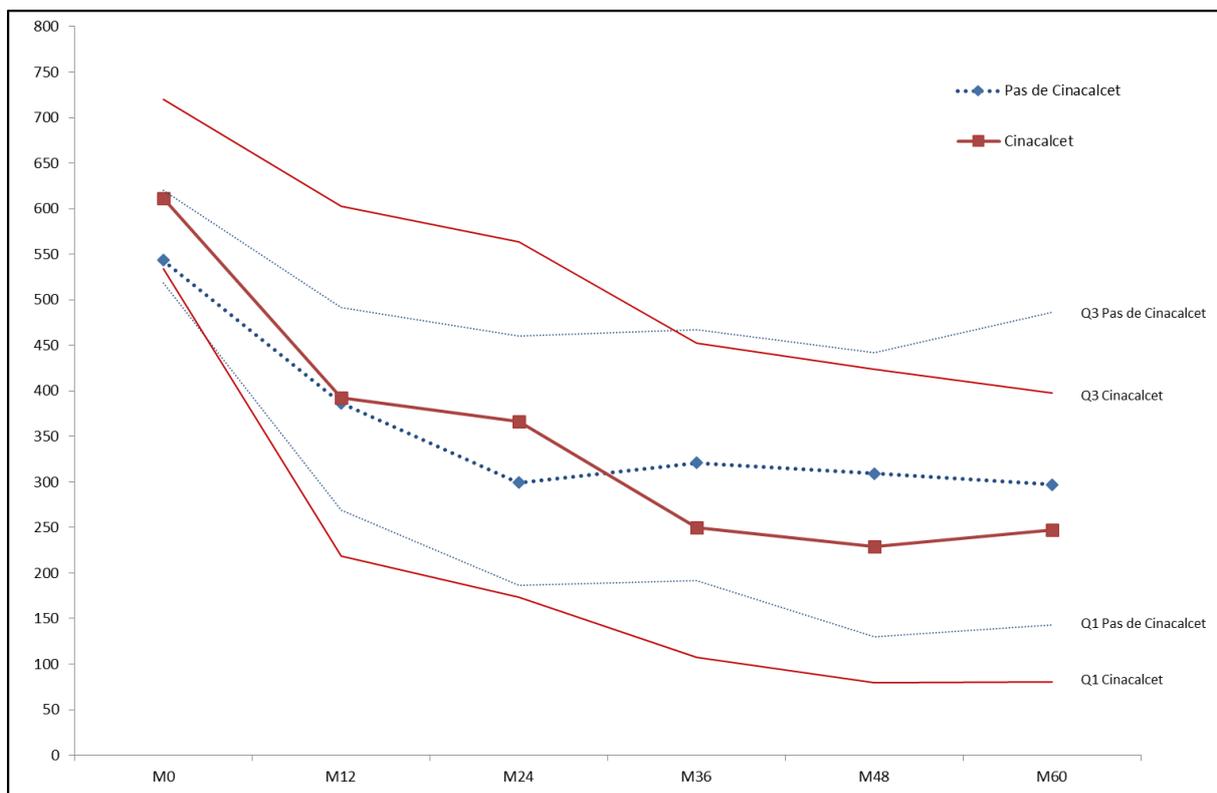


Figure 3. Évolution des valeurs de PTH de l'inclusion au suivi à 5 ans en fonction du traitement (n=184) ou non (n=85) par Cinacalcat.

Bibliographie :

1. Dubose J, Ragsdale T, Morvant J. « Bodies so tiny »: the history of parathyroid surgery. *Curr Surg*. 2005;62(1):91-5.
2. Albright F, Bauer W, Ropes M, Aub JC. STUDIES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM: IV. The Effect of the Parathyroid Hormone. *J Clin Invest*. 1929;7(1):139-81.
3. Kleeman CR, Levine BS, Felsenfeld AJ. Fuller Albright: The Consummate Clinical Investigator. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1541-6.
4. 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 Suppl*. 2009;(113):S1-130.
5. 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*. 2006;69(11):1945-53.
6. Massry SG. Parathyroid hormone: a uremic toxin. *Adv Exp Med Biol*. 1987;223:1-17.
7. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial*. 2009;22(4):363-8.
8. Lafage-Proust M-H. Insuffisance rénale et métabolisme du calcium et du phosphate. [Internet]. 2012 ; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/762276>.
9. Kamel S, Drueke T, Massy Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). 2013 ; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/842300>.
10. Wesseling-Perry K, Jüppner H. The osteocyte in CKD: new concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone*. 2013;54(2):222-9.
11. 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*. 2008;359(6):584-92.
12. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-408.

13. Marçais C, Maucourt-Boulch D, Drai J, Dantony E, Carlier M-C, Blond E, et al. Circulating Klotho Associates With Cardiovascular Morbidity and Mortality During Hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3154-61.
14. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(7):737-47.
15. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. [Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations]. *Nephrol Ther.* 2011;7(2):118-38.
16. 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.* 2006;70(2):345-50.
17. Souberbielle J-CP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int.* 2010;77(2):93-100.
18. Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in parathyroid hormone immunoassay results--a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2011;26(11):3440-5.
19. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert A-C, Carlisi A, Chapelle J-P, et al. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012;27(5):1950-6.
20. 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.* 1991;72(1):69-76.
21. 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.* 2008;73(6):771-7.
22. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol.* 2005;63(4):284-9.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
24. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36.
25. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017.

26. Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015;10(1):98-109.
27. 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 CJASN*. 2013;8(2):299-312.
28. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Khwaja A, Eastell R. Diagnostic Accuracy of Biomarkers and Imaging for Bone Turnover in Renal Osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018;29(5):1557-65.
29. Takeda E, Yamamoto H, Nishida Y, Sato T, Sawada N, Taketani Y. Phosphate restriction in diet therapy. *Contrib Nephrol*. 2007;155:113-24.
30. Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD010350.
31. Culleton 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. *JAMA*. 2007;298(11):1291-9.
32. Elias RM, Alvares VRC, Moysés RMA. Phosphate Removal During Conventional Hemodialysis: a Decades-Old Misconception. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(1):110-4.
33. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Camblor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, et al. Serum phosphate optimal timing and range associated with patients survival in haemodialysis: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018.
34. Jean G, Lafage-Proust M-H, Massy ZA, Drüeke TB. [Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients]. *Nephrol Ther*. 2009;5(6):520-32.
35. Brickman AS, Hartenbower DL, Norman AW, Coburn JW. Actions of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on mineral metabolism in man. I. Effects on net absorption of phosphorus. *Am J Clin Nutr*. 1977;30(7):1064-9.
36. Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, Johnson DW, Pi H, Dong J. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018.
37. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol*. 2016;29(3):329-40.
38. Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(5):551-61.

39. Greig SL, Plosker GL. Sucroferric oxyhydroxide: a review in hyperphosphataemia in chronic kidney disease patients undergoing dialysis. *Drugs*. 2015;75(5):533-42.
40. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015;30(6):1037-46.
41. Chen L, He J-X, Chen Y-Y, Ling Y-S, Lin C-H, Guan T-J. Intensified treatment of hyperphosphatemia associated with reduction in parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2018;40(1):15-21.
42. Torres PU. [What are the actual indications for a surgical parathyroidectomy?]. *Nephrol Ther*. 2005;1 Suppl 4:S342-350.
43. Magnabosco FF, Tavares MR, Montenegro FL de M. [Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):562-71.
44. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):907-27.
45. Eidman KE, Wetmore JB. The role of parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(6):516-22.
46. El-Husseini A, Wang K, Edon AA, Sawaya BP. Parathyroidectomy-A last resort for hyperparathyroidism in dialysis patients. *Semin Dial*. 2017;30(5):385-9.
47. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM, De Lima JJG. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142(5):699-703.
48. 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.
49. Iwamoto N, Sato N, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, et al. Low parathyroid hormone levels after parathyroidectomy reduce cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(5):808-14.
50. 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*. 2004;350(15):1516-25.
51. 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*. 2005;68(4):1793-800.
52. 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.

53. Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC, et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016;38(6):857-74.
54. Greeviroj P, Kitrunghphaiboon T, Katavetin P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Cinacalcet for Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephron.* 2018;139(3):197-210.
55. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2011;26(4):1327-39.
56. Jean G, Chazot C. [Questions about the ADVANCE study]. *Nephrol Ther.* 2012;8(3):131-4.
57. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Pétavy F, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(1):146-52.
58. 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.* 2012;367(26):2482-94.
59. Wang G, Liu H, Wang C, Ji X, Gu W, Mu Y. Cinacalcet versus Placebo for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):3111.
60. Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, Gu Y, et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(10):e48070.
61. Li D, Shao L, Zhou H, Jiang W, Zhang W, Xu Y. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine.* 2013;43(1):68-77.
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 Off J Natl Kidney Found.* 2012;60(2):262-71.
63. 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.* 2012;8(1):35-40.
64. Martin KJ, González EA. Long-term management of CKD-mineral and bone disorder. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012;60(2):308-15.
65. Sharma J, Raggi P, Kutner N, Bailey J, Zhang R, Huang Y, et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):400-7; discussion 407-408.

66. Lin H-C, Chen C-L, Lin H-S, Chou K-J, Fang H-C, Liu S-I, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):508-15.
67. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013;28(7):1922-35.
68. Brunaud L, Ngueyon Sime W, Filipozzi P, Nomine-Criqui C, Aronova A, Zarnegar R, et al. Minimal impact of calcimimetics on the management of hyperparathyroidism in chronic dialysis. *Surgery*. 2016;159(1):183-91.
69. Filipozzi P, Ayav C, Erpelding M-L, Kessler M, Brunaud L, Frimat L. Influence on quality of life from an early cinacalcet prescription for secondary hyperparathyroidism in dialysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(2):187-96.
70. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006254.
71. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2004;15(8):2208-18.
72. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67(3):1179-87.
73. Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Kawaguchi Y, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2007;11(3):340-8.
74. Laurain E, Ayav C, Erpelding M-L, Kessler M, Briçon S, Brunaud L, et al. Targets for parathyroid hormone in secondary hyperparathyroidism: is a « one-size-fits-all » approach appropriate? A prospective incident cohort study. *BMC Nephrol*. 2014;15:132.
75. Filipozzi P, Ayav C, Ngueyon Sime W, Laurain E, Kessler M, Brunaud L, et al. Trajectories of CKD-MBD biochemical parameters over a 2-year period following diagnosis of secondary hyperparathyroidism: a pharmacoepidemiological study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e011482.
76. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006;21(2):411-8.
77. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiol Camb Mass*. 2000;11(5):550-60.
78. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiol Camb Mass*. 2000;11(5):561-70.

79. Yang W, Joffe MM. Subtle issues in model specification and estimation of marginal structural models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(3):241-5.
80. Xie D, Yang W, Jepson C, Roy J, Hsu JY, Shou H, et al. Statistical Methods for Modeling Time-Updated Exposures in Cohort Studies of Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017;12(11):1892-9.
81. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2015;10(6):1031-40.
82. Kruijff S, van der Plas WY, Dulfer RR, Vriens MR, van Ginhoven TM, Engelsman AF, et al. Changing landscape of the treatment of end-stage renal disease related to hyperparathyroidism-can we turn the clock backward? *Surgery.* 2018;
83. van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, Vogt L, de Borst MH, van Ginhoven TM, et al. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017;32(11):1902-8.

VU

NANCY, le **18 septembre 2018**

2018

NANCY, le **21 septembre**

Le Président de Thèse
Médecine

Le Doyen de la Faculté de

Professeur Luc FRIMAT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10448

NANCY, le **1^{er} octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ :

Introduction : Le management de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) joue un rôle central dans la prise en charge quotidienne des patients dialysés chroniques du fait de son impact sur la mortalité globale et cardiovasculaire. Le Cinacalcet est largement prescrit pour contrôler les patients atteints d'HPTS, bien qu'aucune étude n'ait démontré son impact sur des critères de jugements pertinents tel que la mortalité. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact sur la survie à 5 ans du traitement par Cinacalcet chez des patients dialysés chroniques en Lorraine.

Patients et méthodes : L'étude EPHEYL (Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathiroïdie secondaire en Lorraine) était une étude de cohorte prospective, observationnelle, multicentrique, chez des patients dialysés chroniques en Lorraine. Les patients étaient inclus lors du diagnostic d'HPTS (PTH \geq 500 pg/ml pour la première fois). Le suivi de cette étude était de 5 ans. Le critère de jugement principal était la survenue du décès.

Résultats : Entre le 01/12/2009 et le 31/05/2012, 2137 patients étaient dialysés chroniques en Lorraine. Parmi eux, 269 (12,6%) patients ont été inclus. À l'inclusion, 153 (56,9%) patients atteignaient les normes KDIGO 2009 (PTH entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale), et 116 (43,1%) étaient hors normes (PTH $>$ 9 fois la norme supérieure). Au cours des 5 ans de suivi, 184 (68,4%) patients ont reçu du Cinacalcet, avec un délai moyen de prescription de $7,6 \pm 9,7$ mois, et une dose moyenne de $39,3 \pm 15,1$ mg/j. La durée moyenne de prescription était de $22,1 \pm 17,9$ mois. Treize (4,8%) patients ont bénéficié d'une parathyroïdectomie. En analyse multivariée, il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre le groupe traité par Cinacalcet et le groupe non traité (RR=1,5 ; IC95% [0,87-2,61] ; p=0,139). Seuls l'âge, le diabète, le handicap et l'hyperphosphorémie à l'inclusion impactaient significativement et négativement la survie. À 5 ans, les valeurs de PTH étaient similaires dans les 2 groupes de patients, tout comme le pourcentage de patients atteignant les cibles KDIGO.

Conclusion : Cette étude, n'a pas permis de mettre en évidence d'impact du traitement par Cinacalcet sur la survie des patients dialysés chroniques de la région Lorraine. Cette étude met en évidence un probable mésusage du Cinacalcet.

TITLE : Cinacalcet impact on 5 years survival of chronic dialysis patients. EPHEYL study (Étude PHarmacoÉpidémiologique de l'hYperparathiroïdie secondaire en Lorraine).

DISCIPLINE : Médecine Spécialisée Néphrologie – Année 2018

MOTS CLÉS : Hyperparathyroïdie secondaire, Insuffisance rénale chronique, Cinacalcet, Parathyroïdectomie, Survie.

ADRESSE DE L'UFR :

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