



HAL
open science

Freination de la PTH médiée par la charge calcique orale chez le transplanté rénal : impact pronostique sur les niveaux de PTH ultérieurs

Jordan Desenclos

► **To cite this version:**

Jordan Desenclos. Freination de la PTH médiée par la charge calcique orale chez le transplanté rénal : impact pronostique sur les niveaux de PTH ultérieurs. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03420852

HAL Id: dumas-03420852

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03420852v1>

Submitted on 9 Nov 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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Jordan DESENCLOS

Présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 2021

FREINATION DE LA PTH MÉDIÉE PAR LA CHARGE CALCIQUE ORALE
CHEZ LE TRANSPLANTÉ RÉNAL : IMPACT PRONOSTIQUE SUR LES
NIVEAUX DE PTH ULTÉRIEURS

Directrice de thèse : Madame TABIBZADEH Nahid, Docteur, APHP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Physiologie rénale - Explorations Fonctionnelles

Présidente du jury : Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur GARROUSTE Cyril, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame MALOCHET-GUINAMAND Sandrine, Docteur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Jordan DESENCLOS

Présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 2021

FREINATION DE LA PTH MÉDIÉE PAR LA CHARGE CALCIQUE ORALE
CHEZ LE TRANSPLANTÉ RÉNAL : IMPACT PRONOSTIQUE SUR LES
NIVEAUX DE PTH ULTÉRIEURS

Directrice de thèse : Madame TABIBZADEH Nahid, Docteur, APHP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Physiologie rénale - Explorations Fonctionnelles

Présidente du jury : Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur GARROUSTE Cyril, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame MALOCHET-GUINAMAND Sandrine, Docteur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE-PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **HAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle
- MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie

M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE 2^{ème} CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la
Santé Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie

M. SOUTEYRAND Géraud

Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles

Médecine générale

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

M. VORILHON Philippe

Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Bio statistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image Biochimie Biologie Moléculaire
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Bactériologie Virologie
M. BAILLY Jean-Luc	Oncologie Moléculaire
Mle AUBEL Corinne	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	

Mle GUILLET Christelle
M. BIDET Yannick
M. MARCHAND Fabien
M. DALMASSO Guillaume
M. SOLER Cédric
M. GIRAUDET Fabrice
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène
Mme LAPORTE Catherine
M. LOLIGNIER Stéphane
Mme MARTEIL Gaëlle
M. PINEL Alexandre

Nutrition Humaine
Oncogénétique
Pharmacologie Médicale
Bactériologie
Biochimie Biologie Moléculaire
Biophysique et Traitement de l'Image
Médecine Générale
Médecine Générale
Neurosciences – Neuropharmacologie
Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles
M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres de mon jury :

Madame le Professeur Anne-Elisabeth HENG,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci d'avoir été à l'écoute, de m'avoir aidé durant mon internat en m'ayant permis de trouver ma voie.

Madame le Docteur Nahid TABIBZADEH,

Je te remercie de m'avoir aidé à traverser cette étape de l'internat, du temps que tu m'as consacré, de ton soutien. Je t'admire beaucoup. Merci pour tout Nahid !

Monsieur le Docteur Cyril GARROUSTE,

Merci d'avoir accepté d'intégrer ce jury. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as apporté au cours de mon internat.

Madame le Docteur Sandrine MALOCHET-GUINAMAND,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver l'expression de mes respectueux remerciements.

Table des matières

I) Homéostasie calcique	15
1) Le calcium dans l'organisme	15
Intestin.....	15
Os.....	15
Rein	15
2) Hormones impliquées dans la régulation du calcium	16
La parathormone (PTH).....	16
Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23)	18
La vitamine D	18
II) Homéostasie phosphatée.....	20
1) Le phosphate dans l'organisme.....	20
Intestin.....	20
Os.....	20
Rein	21
2) Hormones impliquées dans la régulation du phosphate.....	21
La PTH.....	21
Le FGF-23	21
III) La PTH en situation physiologique.....	22
La relation calcium/PTH normale	22
Hyperparathyroïdie secondaire au cours de la maladie rénale chronique (MRC) débutante	24
IV) La PTH en situation pathologique	25
Introduction	25
Hyperparathyroïdie primaire (HPT1)	25
Hyperparathyroïdie secondaire au cours de la MRC avancée.....	26
De l'HPT2 au cours de la MRC à l'HPT persistante après transplantation	27
V) L'hyperparathyroïdie post-transplantation (HPPT)	28
Épidémiologie.....	28
Les complications de l'HPPT	28
La relation Ca/PTH au décours de la transplantation rénale	30
Le suivi et la prise en charge l'HPPT.....	32
VI) Le test de charge calcique orale comme moyen d'étude de l'hyperparathyroïdie post-transplantation.....	34
Contexte	34
Le test de charge calcique (test de Pak) en pratique	35
VII) Objectifs de l'étude.....	35
Références bibliographiques	37
Serment d'Hippocrate	68

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ca : calcium

CaSR : calcium sensing receptor

DMO : densité minérale osseuse

FGF-23 : facteur de croissance des fibroblastes 23

HPT : hyperparathyroïdie

HPT1 : hyperparathyroïdie primaire

HPT2 : hyperparathyroïdie secondaire

HPPT : hyperparathyroïdie persistante post-transplantation

MRC : maladie rénale chronique

Na : sodium

NPT2a, b et c : co-transporteur sodium-phosphate de type a, b et c

OP : ostéoporose

Pi : phosphate inorganique

PTH : parathormone

PTH-R1 : type 1 parathyroid hormone receptor

PTX : parathyroïdectomie

RO : remodelage osseux

TC : tubule connecteur

TCD : tubule contourné distale

TCP : tubule contourné proximal

TMO-MRC : troubles minéraux et osseux au cours de la maladie rénale chronique

TRPV5 et 6 : Transient Receptor Potential Vanilloid member 5 et 6

VDR : récepteur de la vitamine D

I) Homéostasie calcique

1) Le calcium dans l'organisme

Au sein du plasma, le calcium (Ca) circule sous trois formes : 40% sont liés à l'albumine, 15% sont complexés à d'autres ions (citrate, sulfate, phosphate...), les 45% restants sont sous forme libre, aussi appelée ionisée, et représentent la forme physiologiquement active (1).

L'intestin, l'os et le rein représentent les trois organes clés de la régulation du calcium.

Intestin

Deux mécanismes permettent l'absorption du calcium au niveau digestif.

Une première absorption, de type transcellulaire active, se fait via le Transient Receptor Potential Vanilloid member 6 (TRPV6) se situant à la membrane apicale des cellules duodénales et jéjunales proximales (2).

Le second définit une absorption paracellulaire tout le long de l'intestin (3).

À noter que seule une partie du calcium alimentaire sera absorbée, cette dernière étant limitée par 3 facteurs : le débit de calcium dans la lumière digestive pour l'absorption paracellulaire, la vitamine D active (calcitriol) pour l'absorption transcellulaire, et la présence de certains anions (phosphate, oxalate) qui se complexent avec le calcium et forment des sels insolubles qui ne peuvent être absorbés.

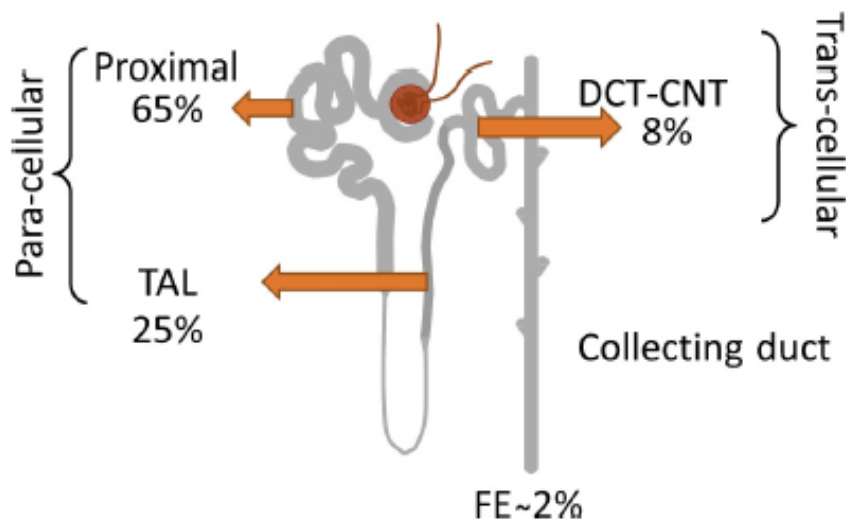
Os

Le calcium osseux existe sous forme d'hydroxyapatite. L'activité des ostéoblastes et ostéoclastes est sous la dépendance de nombreuses hormones dont la parathormone (PTH) qui permettent le maintien d'une calcémie ionisée normale.

Rein

Les fractions ultrafiltrables du calcium correspondent aux formes libre/ionisée et complexée du calcium (1). Presque la totalité du calcium filtré est réabsorbée (97 à 99%) dont environ 65% dans le tubule contourné proximal (TCP) de manière passive, conjointement avec le sodium (Na⁺). 25% de la réabsorption se fait dans la branche ascendante large de Henle et est de type paracellulaire médiée par les claudines (4). Enfin, les 10% restants sont réabsorbés de

façon transcellulaire via TRPV5 se situant à la membrane apicale du néphron distal (tubule contourné distal (TCD) et tubule connecteur (TC)). (5)



D'après Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 1 juin 2016. TAL : branche ascendante large. DCT-CNT : tubule contourné distal et tubule connecteur. Collecting duct : canal collecteur. FE : fraction excrétée.

2) Hormones impliquées dans la régulation du calcium

La parathormone (PTH)

La PTH est une des 3 principales hormones impliquées dans l'homéostasie phosphocalcique avec le FGF-23 et le calcitriol (6), en permettant une régulation de la calcémie ionisée en raison de sa demi-vie très courte, de l'ordre de 2 à 4 minutes (7).

Elle est synthétisée par les 4 glandes parathyroïdes, initialement sous la forme de pre-pro-PTH, protéine de 115 acides aminés clivée à sa partie amino-terminale en pro-PTH (90 acides aminés) et enfin en PTH composée de 84 acides aminés (8,9).

Une fois libérée, elle va se fixer à son récepteur, le type 1 parathyroid hormone receptor (PTH-R1) qui est exprimé dans de nombreux organes mais à des niveaux plus importants dans l'os et les cellules du tubule rénal (10,11).

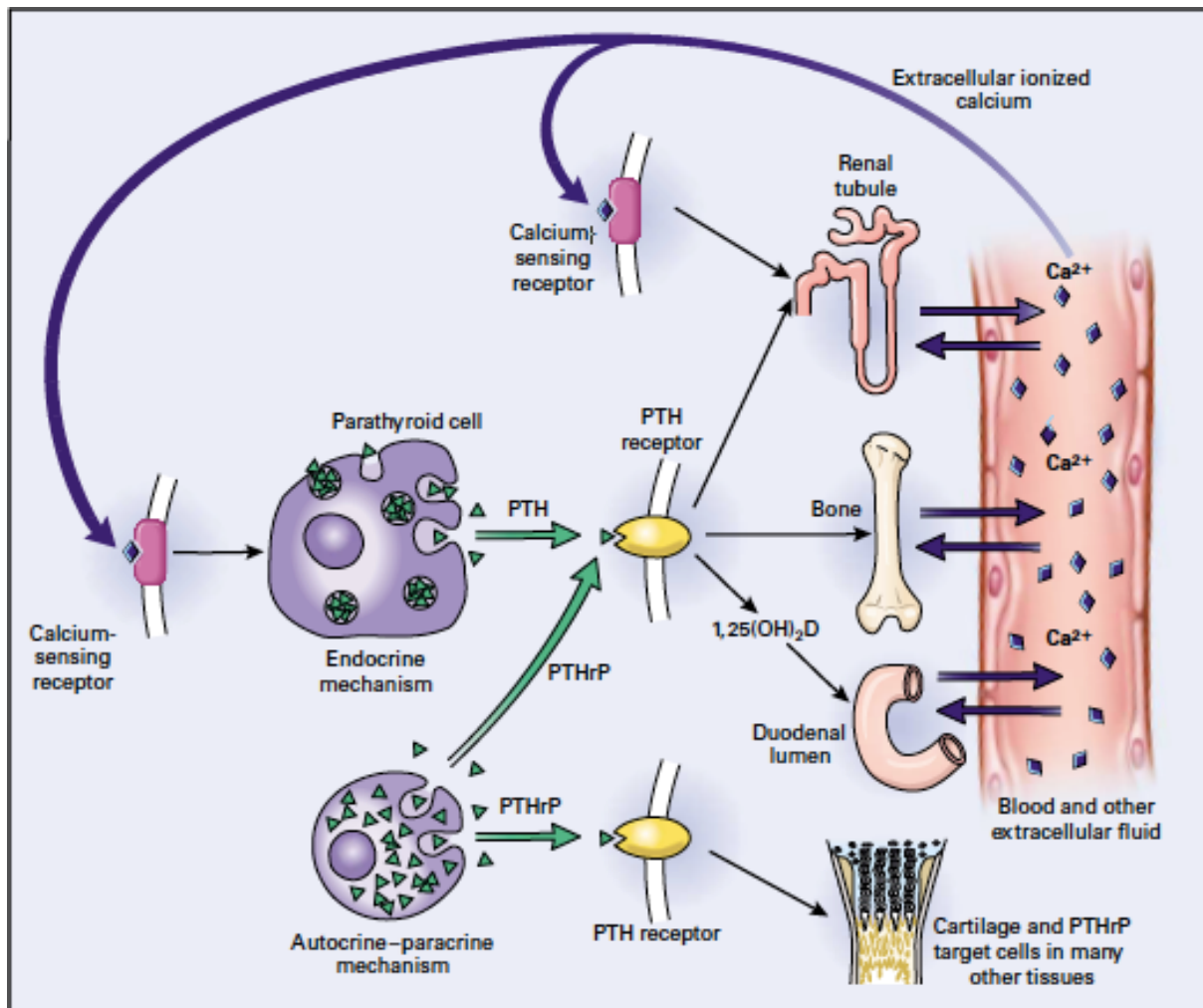
Via le calcium-sensing receptor (CaSR) présent à leur surface, les cellules parathyroïdiennes détectent les changements de calcémie ionisée. Lorsque cette dernière est abaissée, le CaSR est activé, s'ensuit alors une cascade de voies de signalisation aboutissant à la sécrétion de la PTH (8,12).

La PTH agit sur l'os pour libérer le calcium et le phosphate. Cela passe par une activation directe des ostéoblastes (et non des ostéoclastes) pour améliorer le remodelage osseux (RO) (13). Afin de conserver un état d'équilibre, cette ostéoformation s'accompagne d'une ostéorésorption. Celle-ci est en rapport avec une activation des ostéoclastes sous l'influence de cytokines libérées par les pré-ostéoblastes eux-mêmes stimulés (14).

Dans le rein, elle stimule la 1-alpha-hydroxylase permettant la métabolisation de la vitamine D native en vitamine D active (calcitriol), qui va permettre d'augmenter l'absorption intestinale de calcium en augmentant l'expression des TRPV6 (15).

Elle va également agir au niveau du TRPV5 du TCD pour favoriser la réabsorption du calcium (16,17).

Par conséquent, l'effet net de la PTH sur l'os, sur la production de calcitriol, et sur la réabsorption tubulaire de calcium est d'élever la calcémie.



D'après Marx, Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders, NEJM, 2000. Calcium-sensing receptor : récepteur sensible au calcium. Parathyroid cell : cellule parathyroïdienne. PTH receptor : récepteur de la PTH. Renal tubule : tubule rénal. Duodenal lumen : lumière digestive (duodénale). Bone : os.

Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23)

Il s'agit d'une phosphatonine, c'est-à-dire un facteur circulant ayant un rôle phosphaturiant. Il est majoritairement produit par les ostéocytes et ostéoblastes en réponse au calcitriol, l'augmentation de la charge alimentaire en phosphates ou encore à la PTH.

Il exerce ses fonctions en se liant à son récepteur, le complexe FGFR-Klotho (18,19), de localisation essentiellement rénale. Son action entraîne la diminution de l'expression des cotransporteurs sodium-phosphate du TCP.

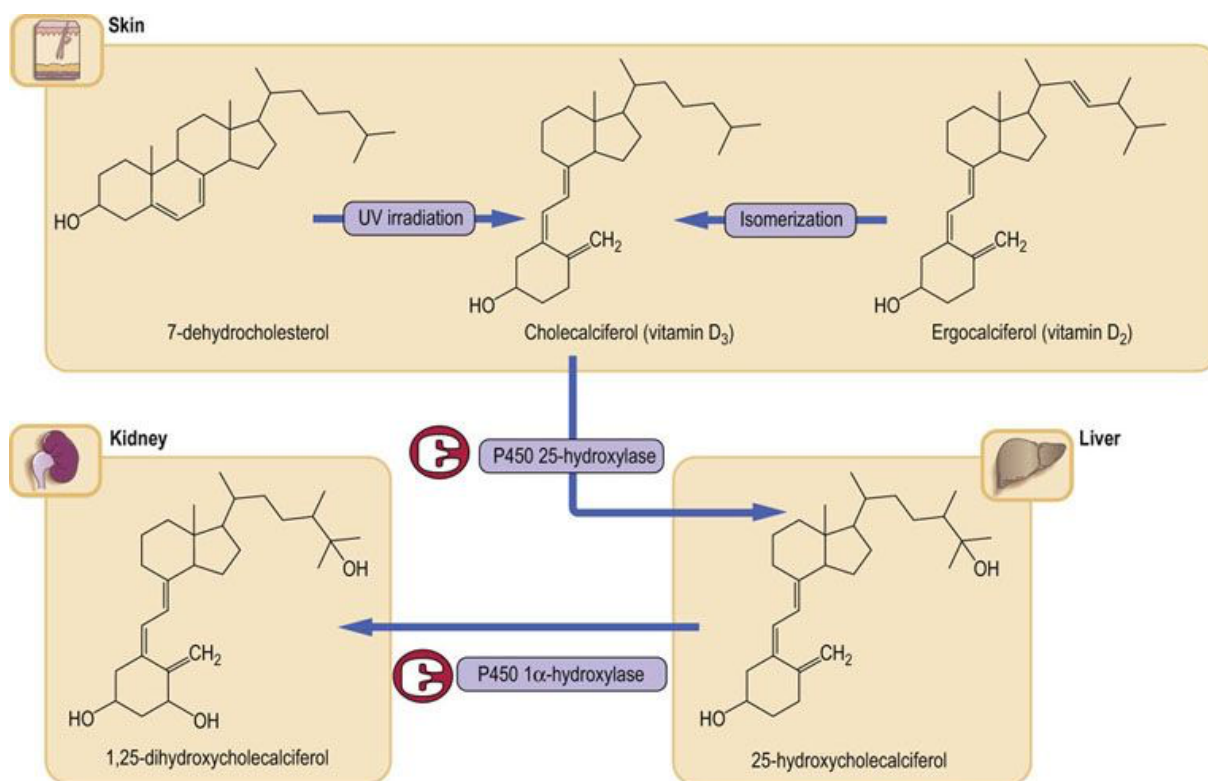
Sur le plan de la régulation calcique, il va essentiellement avoir un effet hypocalcémiant indirect en inhibant la synthèse de la 1-alpha hydroxylase (calcitriol) et en stimulant sa dégradation via l'activation de la 24-alpha qui mènent à une baisse de la calcitriolémie (20).

La vitamine D

La vitamine D3 (cholécalférol) est un stéroïde liposoluble synthétisé à partir du 7-déshydrocholestérol sous l'influence des ultraviolets.

Le cholécalférol est ensuite hydroxylé en position 25 par la 25-hydroxylase, une enzyme hépatique, permettant la formation de 25-hydroxyvitamine D ou calcidiol.

Le calcidiol entre ensuite dans une des deux voies de métaboliques : la voie 1-alpha-hydroxylase qui aboutit à la formation de 1,25-dihydroxyvitamine D (ou calcitriol) ou la voie 24-alpha-hydroxylase pour former le 24,25-dihydroxyvitamine D, un métabolite inactif (21–24).



D'après MH Dominiczak and WD Fraser, Medical Library. Skin : peau. Kidney : rein. Liver : foie.

Il existe également une production extra-rénale de calcitriol dans les macrophages activés et lymphocytes dérivés du thymus, sous la dépendance de l'interféron gamma (25).

Le calcitriol produit un effet hypercalcémiant en agissant sur les trois organes clés. Il augmente l'expression de TRPV6 intestinal (2) et TRPV5 du tubule contourné distal (26), majorant ainsi les réabsorptions digestive et rénale de calcium. Le mécanisme par lequel il agit sur la résorption osseuse n'est pas clair mais il augmenterait la libération de calcium des réserves squelettiques en se liant aux ostéoblastes et ostéocytes (27).

La vitamine D est régulée par la PTH, le FGF-23 et les concentrations sériques en calcium et en phosphate. Lorsque la calcémie ionisée baisse, la PTH est stimulée et augmente ainsi l'activité 1- α -hydroxylase et donc la production de calcitriol. Afin d'obtenir un équilibre, le calcitriol va exercer un rétrocontrôle négatif sur la libération de PTH et va également inhiber la 1- α -hydroxylase et à l'inverse stimuler la 24- α -hydroxylase.

Le FGF-23 va réguler négativement le calcitriol en inhibant l'expression du CYP27B1, gène codant la 1- α -hydroxylase, tout en favorisant celle du CYP24A1, gène codant la 24- α -hydroxylase (20).

II) Homéostasie phosphatée

1) Le phosphate dans l'organisme

Dans l'organisme, le phosphore est surtout présent sous forme d'ions phosphates (PO_4^{3-}) compte tenu de son caractère toxique et hautement inflammable.

Il a de multiples rôles essentiels à la vie. Composant majeur impliqué dans la minéralisation osseuse, le phosphate intervient également dans le métabolisme énergétique via la synthèse d'ATP ainsi que dans la synthèse des acides nucléiques. Par ailleurs, il contribue à la régulation des fonctions protéiques par (dé)phosphorylations induites par les kinases et phosphatases (28).

Un déficit en phosphate (hypophosphatémie) peut être responsable de faiblesse musculaire, de rhabdomyolyse, de troubles de la vigilance et de rachitisme ou d'ostéomalacie résultant d'une altération de la minéralisation de la matrice osseuse (29).

Tout comme le calcium, la majeure partie du phosphate se trouve dans le squelette sous forme d'hydroxyapatite (environ 80%), et dans le secteur intracellulaire sous forme organique, alors que seulement 1% représente la part dans le secteur extracellulaire sous forme inorganique (30).

Les organes clés de la régulation du phosphate sont les mêmes que ceux impliqués dans la régulation du calcium.

Intestin

Il existe un premier mécanisme d'absorption, de type transcellulaire active sous l'action du calcitriol via un co-transporteur sodium-phosphate de type 2b (NPT2b) (31) et un second qui est paracellulaire, dépendant du gradient de phosphate.

Os

L'os est également un grand réservoir de phosphate, son utilisation permet au même titre que celui du calcium d'augmenter les concentrations plasmatiques de phosphate en cas de résorption osseuse (32).

Rein

La réabsorption rénale du Pi s'effectue au niveau de la cellule tubulaire proximale sous l'action de co-transporteur sodium-phosphate de type a (NPT2a) et de type c (NPT2c) (33–35).

2) Hormones impliquées dans la régulation du phosphate

La PTH

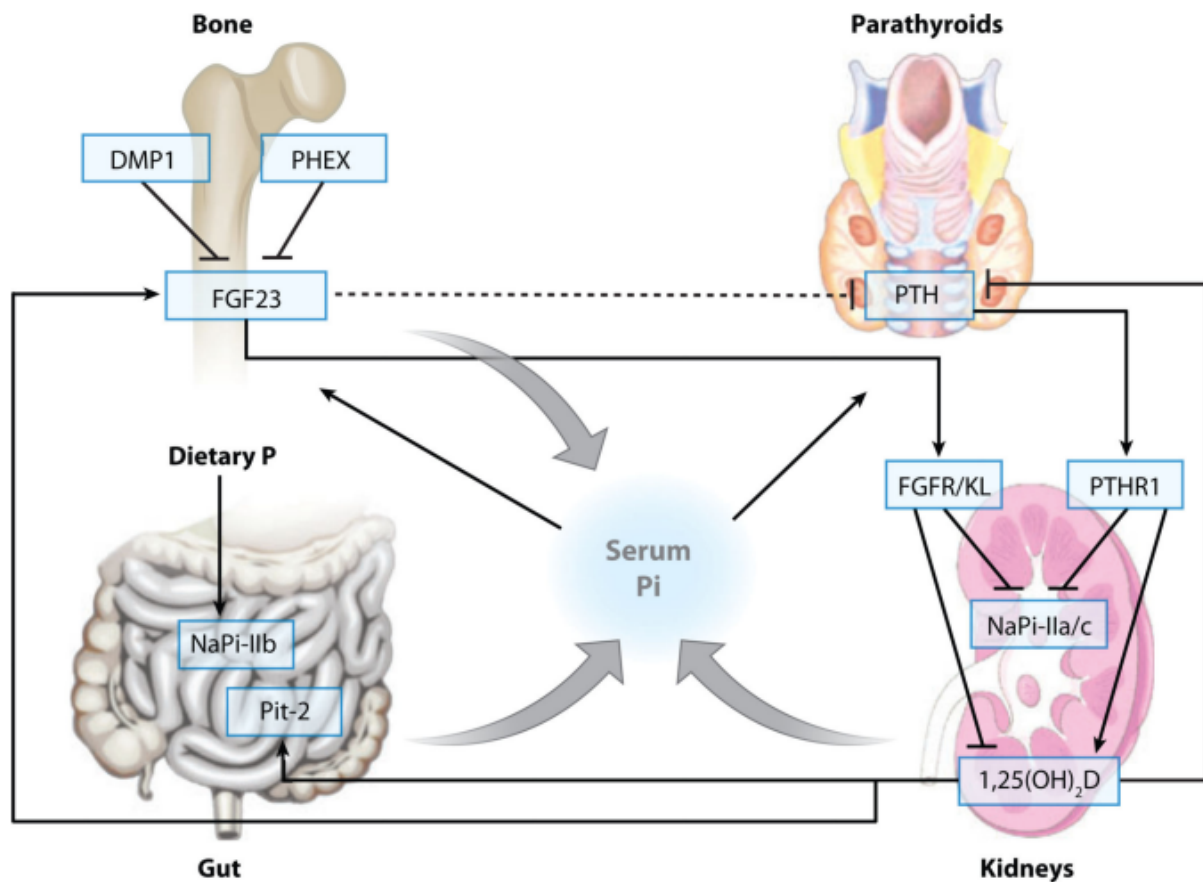
Le rôle de la PTH est de type hypophosphatémiant – hyperphosphaturiant en induisant l'endocytose suivie de la dégradation de NPT2a et NPT2c au niveau de la cellule tubulaire proximale (36,37).

L'effet net de la PTH sur la phosphatémie est quant à lui bien moins évident : probablement nul à des taux physiologiques de PTH puisqu'elle augmente son excrétion rénale tout en augmentant son absorption digestive et sa libération osseuse, il devient négatif à des taux extra-physiologiques de PTH puisque l'effet phosphaturiant dépasserait celui sur la libération osseuse et l'absorption intestinale (38).

Le FGF-23

Son rôle principal de contre-régulateur est de maintenir une concentration plasmatique en inhibant l'adressage à la membrane apicale des cellules du TCP des cotransporteurs sodium-phosphate de type a et c (NPT2a et NPT2c) (39).

Il a également un rôle hypophosphatémiant en réduisant l'absorption intestinale de phosphate via l'inhibition de NPT2b entérocytaire (40).



D'après Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010. PTH : parathormone. NaPi : co-transporteurs sodium-phosphate. 1,25-OHD : calcitriol. FGF23 : facteurs de croissance des fibroblastes 23.

III) La PTH en situation physiologique

La relation calcium/PTH normale

En physiologie, les concentrations sériques de Ca ionisé sont maintenues dans une fenêtre très étroite, requise à l'activité de nombreux processus extracellulaires et intracellulaires régulés par le Ca (41).

Cette régulation à la minute est permise grâce à un système homéostatique Ca/PTH étroitement régulé. En effet, la PTH est sécrétée presque instantanément en réponse à de très faibles baisses de la calcémie ionisée, détectées par le CaSR (7). L'augmentation de la sécrétion de PTH va élever la calcémie ionisée via les mécanismes cités précédemment (augmentation de la résorption osseuse, augmentation de l'absorption intestinale de Ca,

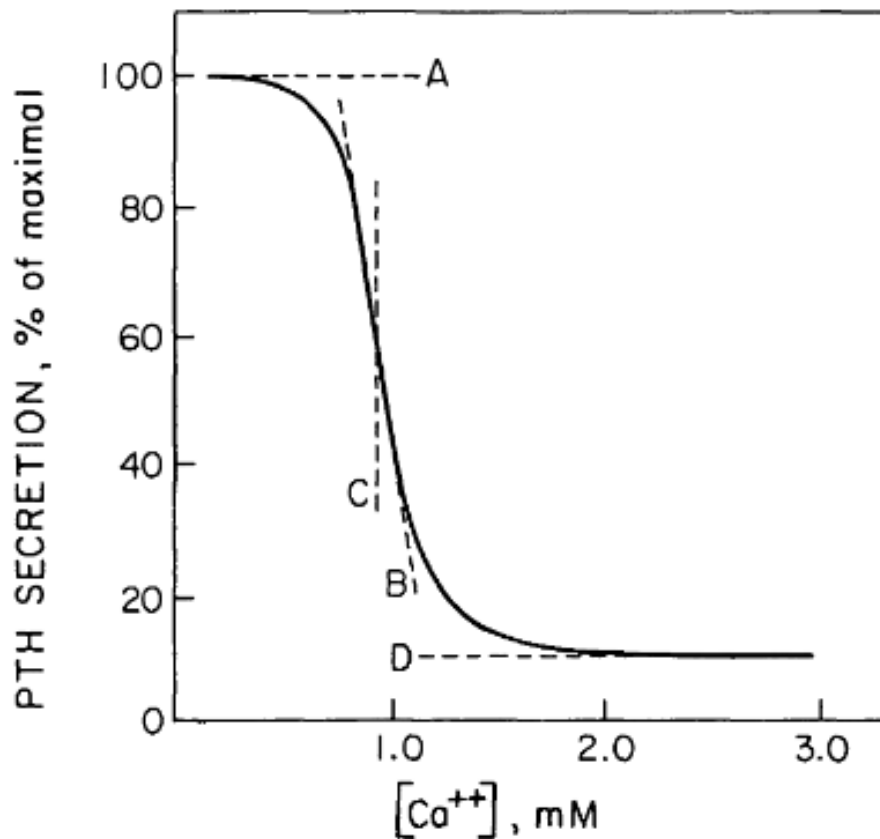
diminution de l'excrétion urinaire de Ca), permettant une normalisation de cette variable, ce qui ferme alors la boucle de rétroaction du système.

Il existe une relation sigmoïde inverse entre les concentrations de Ca ionisé et de PTH, la courbe de réponse étant définie par 4 caractéristiques (42) :

- la réponse maximale de la PTH à l'hypocalcémie qui représente la réserve de sécrétion des glandes parathyroïdes
- le point de consigne ou point moyen de sécrétion de PTH (calcium setpoint) correspondant à la concentration de Ca ionisé plasmatique pour laquelle la sécrétion de PTH représente la moitié de la suppression maximale
- la suppression maximale de la PTH à l'hypercalcémie
- la pente de la courbe au point de consigne

La position du point moyen de sécrétion de PTH se situant dans la zone de plus grande pente de la courbe, montre que de faibles variations de la calcémie ionisée sont susceptibles d'entraîner de fortes variations de la sécrétion de PTH, permettant ainsi de maintenir la calcémie ionisée à l'intérieur de valeurs étroites.

Une augmentation des trois premiers ou une diminution du dernier peut entraîner une hypersécrétion de PTH.



D'après Brown, Four-Parameter Model of the Sigmoidal Relationship between Parathyroid Hormone Release and Extracellular Calcium Concentration in Normal and Abnormal Parathyroid Tissue. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1983.

A : réponse maximale de la PTH à l'hypocalcémie

B : pente du setpoint

C : setpoint

D : suppression maximale de la PTH à l'hypercalcémie

Hyperparathyroïdie secondaire au cours de la maladie rénale chronique (MRC) débutante

Lorsque les boucles de régulation aboutissant à la stimulation de la PTH sont intègres, on parle d'hyperparathyroïdie secondaire (HPT2) où la relation Ca/PTH est préservée.

Au cours de la MRC où il existe une baisse du nombre de néphrons fonctionnels, l'élément physiopathologique princeps des troubles minéraux et osseux (TMO) est la baisse de l'expression de Klotho qui entraîne une résistance à l'effet phosphaturiant du FGF-23 et par la même occasion une augmentation de ce FGF-23. Bien que nécessaire au maintien d'une phosphatémie normale jusqu'aux stades terminaux de la MRC, l'effet collatéral de cette

augmentation de FGF23 est la diminution de la calcitriolémie, entraînant une diminution de la calcémie et une augmentation secondaire de la PTH. C'est ainsi que s'explique actuellement l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de la MRC (43–50).

À des stades précoces, on observe donc une hyperplasie diffuse polyclonale où la capacité du calcium et des dérivés de la vitamine D à freiner la sécrétion de la PTH est préservée mais à mesure que la maladie rénale progresse apparaissent des nodules d'origine monoclonale ou oligoclonale qui voient la sensibilité de leurs récepteurs CaSR et vitamine-D sensor (VDR) abaissée (51–53).

L'objectif du traitement est de freiner la PTH sans que les taux optimaux ne soient encore bien définis, et consiste principalement à prendre en charge les facteurs de risque que sont l'hyperphosphatémie, le déficit en vitamine D et l'hypocalcémie (54).

IV) La PTH en situation pathologique

Introduction

Il existe des situations où la boucle de régulation physiologique est altérée, la sécrétion de PTH n'est alors plus sous la dépendance de la calcémie ionisée, c'est l'hyperparathyroïdie (HPT) dite autonomisée. Elle se définit par la sécrétion excessive de PTH par une ou plusieurs glandes parathyroïdes associée à une diminution du rétrocontrôle négatif de la calcémie.

L'hyperparathyroïdie autonomisée peut être en lien avec 2 entités différentes sur le plan anatomopathologique et physiopathologique, et dont la prise en charge est très différente.

Hyperparathyroïdie primaire (HPT1)

L'HPT1 est caractérisée par une régulation anormale de la sécrétion de PTH par le Ca, le plus souvent en rapport avec l'existence d'un adénome parathyroïdien.

Classiquement, le tableau associe une hypercalcémie à un taux élevé de PTH mais parfois le tableau est plus fruste associant une PTH élevée et une calcémie normale-haute ou encore une hypercalcémie avec une PTH dite « anormalement normale » (55–58).

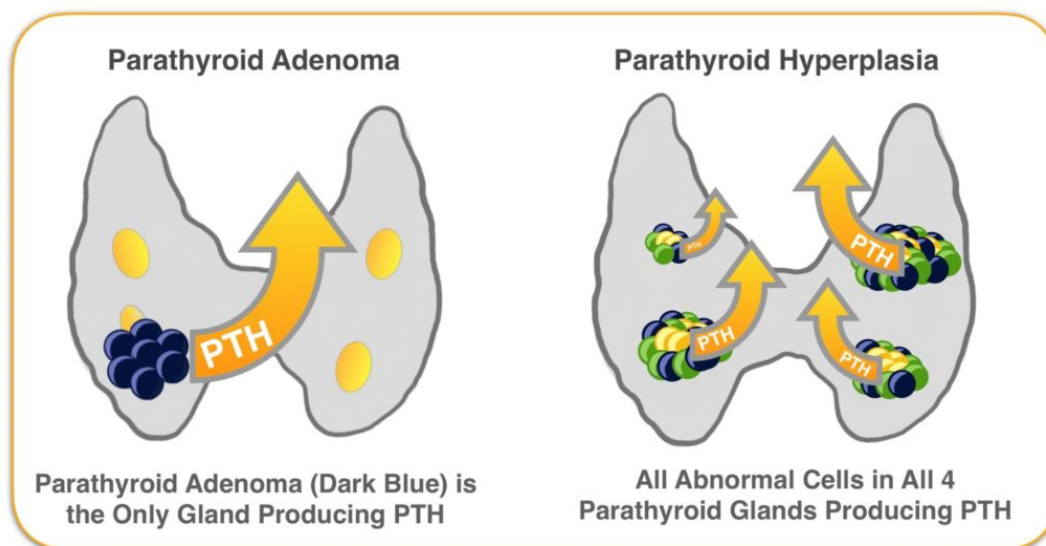
L'adénome parathyroïdien survient, le plus souvent de manière spontanée et sporadique (59), parfois sous l'influence de certains facteurs de risque telles qu'une radiothérapie cervicale ou

un syndrome génétique familial (par exemple : les néoplasies endocriniennes multiples (60)). L'expansion progressive d'un clone cellulaire parathyroïdien moins sensible aux variations de concentrations extracellulaires de calcium va surtout entraîner une augmentation du setpoint (42). Il existe également un changement variable de la pente de la courbe calcium/PTH dont l'intensité est fonction de la masse tumorale.

Le mécanisme reconnu comme responsable du décalage de la relation Ca/PTH est celui d'une réduction de l'expression des CaSR des cellules parathyroïdiennes même si le fait qu'une variabilité considérable de l'expression du CaSR ait été observée, suggère l'existence d'autres mécanismes qui contribuent à la perte de la régulation de la PTH par la calcémie ionisée (51,61–64).

Cette entité rend compte de 80 à 85% des HPT1 (65).

Le traitement curatif consistera en l'exérèse de l'adénome en question.

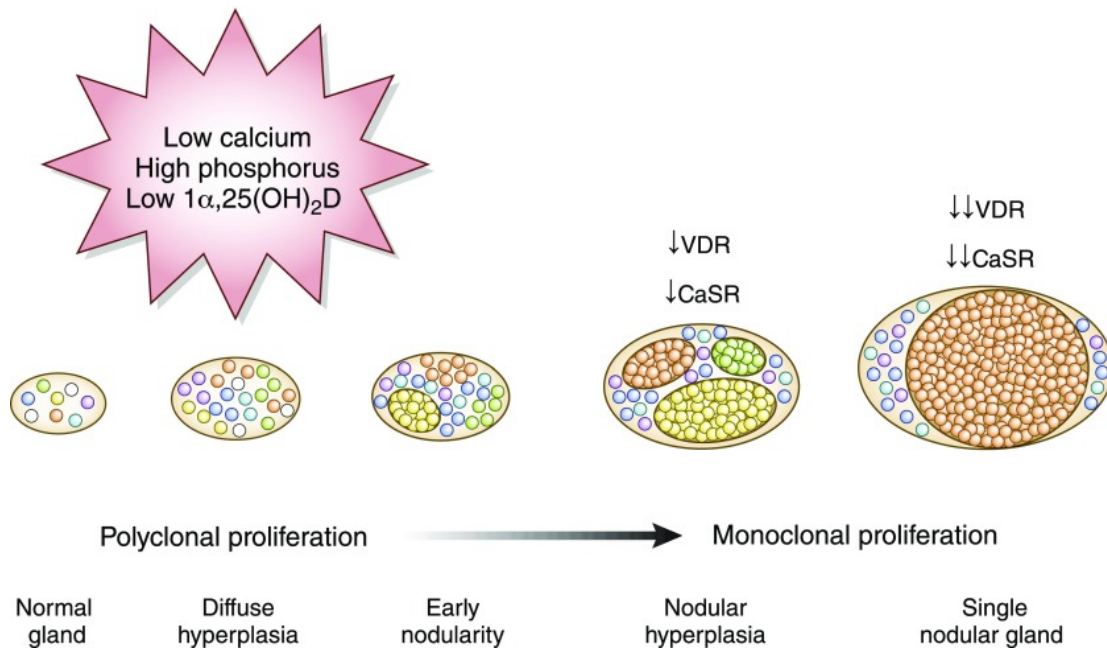


Hyperparathyroïdie secondaire au cours de la MRC avancée

Avec l'aggravation de la maladie rénale, les boucles de régulation de la calcémie s'altèrent progressivement et les besoins vitamino-calciques permettant d'obtenir une freination de la sécrétion de PTH deviennent de plus en plus importants.

La cellule parathyroïdienne prolifère de manière diffuse et homogène puis se développent des formations nodulaires au sein de ces volumineuses glandes parathyroïdes, en particulier dans la MRC au stade de l'épuration extra-rénale où l'HPT2 est importante. Les 4 glandes sont touchées dans des proportions différentes d'une glande à l'autre et peuvent sécréter de

manière autonome. Selon le degré de résistance à la PTH des organes cibles, le risque est la survenue d'une hyperparathyroïdie hypercalcémique.



D'après Lau. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2018. Normal gland = glande parathyroïde normale ; diffuse hyperplasia = hyperplasie diffuse ; early nodularity = naissance d'un nodule ; nodular hyperplasia = hyperplasie nodulaire ; single nodular gland = nodule isolé ; VDR : récepteur à la vitamine D ; CaSR = récepteurs du calcium (calcium sensor).

Chez le patient dialysé, les cibles de PTH se situent entre 2 et 9 fois la normale supérieure d'après les KDIGO de 2017 (54). En effet, au-delà de 9N il existe un risque d'ostéite fibreuse alors qu'une PTH inférieure à 2 fois la normale fait craindre la survenue d'un os adynamique (54). Lorsque l'optimisation des facteurs de risque sus-cités ne suffit pas, il est possible d'ajouter des calcimimétiques qui, en augmentant la sensibilité du CaSR au calcium, réduisent les concentrations de PTH et par conséquent celles du Ca (66–72).

En cas d'HPT réfractaire, définie par l'existence d'une PTH > 600 pg/ml malgré un traitement optimal comprenant des dérivés de la vitamine D ainsi que des calcimimétiques, on peut proposer une parathyroïdectomie (PTX) (54).

De l'HPT2 au cours de la MRC à l'HPT persistante après transplantation

Le patient insuffisant rénal chronique peut donc développer un certain degré d'hyperparathyroïdie autonomisée.

Le rétablissement des principales fonctions du rein dont l'excrétion phosphatée et l'activité 1-alpha-hydroxylase après transplantation rénale permet théoriquement la normalisation de l'homéostasie phosphocalcique mais en raison des changements morpho-fonctionnels des glandes parathyroïdes, l'HPT peut persister en post-greffe et ce malgré la suppression de ses stimulus initiaux.

V) L'hyperparathyroïdie post-transplantation (HPPT)

Épidémiologie

Selon les études, sa prévalence dans les 3 premiers mois de greffe varie en moyenne de 40 à 50% (73–77).

Le tableau biologique typique se rapproche de celui d'une HPT1, à savoir une PTH élevée, une hypercalcémie et une hypophosphatémie mais au même titre que l'HPT1, de nombreux patients vont présenter une HPT normocalcémique voire une hypercalcémie avec PTH normale. La production accrue de calcitriol par le greffon favorise d'autant plus la survenue d'une hypercalcémie, mais la diminution de la résistance périphérique (en particulier osseuse) aux actions de la PTH liée à la clairance des toxines urémiques contribue aussi à la brusque intensité de ses actions biologiques (78).

Les complications de l'HPPT

Dans l'étude ALERT, l'hyperparathyroïdie persistante a été associée à une augmentation de la mortalité de 46% toutes causes confondues (79).

Conséquences rénales et vasculaires

L'HPPT se traduisant par une augmentation d'excrétion du produit phosphocalcique, elle favoriserait la survenue de lésions de néphrocalcinose et serait associée à une augmentation de perte du greffon (79).

Gwinner et al (80) ont démontré que des niveaux de PTH et de calcémie élevés étaient significativement associés à l'existence de calcifications rénales histologiquement prouvées.

De plus, la présence de lésions de néphrocalcinose est associée à une moins bonne fonction du greffon. Dans cette étude également, l'HPT était un facteur de risque associé au développement de la néphrocalcinose (81).

L'HPT de la MRC a également été associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire (82–84) et à la survenue d'une hypertrophie du ventricule gauche (85,86).

Conséquences minérales et osseuses

Les conséquences de l'HPT sur le métabolisme minéral et osseux s'intègre dans ce que l'on appelle les troubles minéraux et osseux au cours de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) (87).

Le tissu osseux étant une des principales cibles de la PTH, l'HPT va par conséquent entraîner un ensemble de modifications morfo-structurelles osseuses, aussi bien sur le niveau de RO, la minéralisation que sur la masse osseuse. L'ensemble de ces modifications se développe à mesure que la MRC progresse et a été regroupé sous le terme d'ostéodystrophie rénale.

On distingue :

- les anomalies liées à une accélération du turnover osseux qui comprend l'ostéite fibreuse, l'ostéoporose (OP)
- celles liées à un ralentissement du turnover osseux : os adynamique
- et enfin celles liées à un trouble pur de la minéralisation : ostéomalacie.

Le gold standard pour le diagnostic et la classification des lésions histologiques osseuses est la biopsie osseuse mais celle-ci est peu réalisée en raison de son caractère invasif et coûteux, malgré les recommandations KDIGO les préconisant dans les cas difficiles. Cet examen a néanmoins permis de réaliser une nouvelle classification des lésions osseuses de la MRC selon trois caractéristiques : le renouvellement osseux, la minéralisation et le volume (88).

Classification de l'ostéodystrophie rénale basée sur des critères histomorphométriques.

Critères histologiques	Renouvellement	Minéralisation	Volume
Ostéomalacie	↓↓	↓↓	↑
Ostéopathie adynamique	↓↓	≈	↓↓
Hyperparathyroïdie modérée	↑	≈	↑
Ostéodystrophie rénale mixte	↑↑	↓↓	↑
Ostéite fibreuse (hyperparathyroïdie sévère)	↑↑	↑	↑↑

D'après Jean et al. Complications and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrol Ther*, 2019.

L'HPT est essentiellement impliquée dans l'ostéite fibreuse et l'HPT modérée, caractérisées par un RO augmenté et un volume osseux normal ou augmenté, sans anomalie de la minéralisation. L'HPT est également en rapport avec l'ostéodystrophie rénale mixte qui associe, en plus d'un turnover osseux augmenté, un trouble de la minéralisation.

A noter que ces anomalies surviennent sur un os déjà fragilisé par d'autres facteurs chez le transplanté rénal, tels que la corticothérapie, l'hypomagnésémie ou encore l'acidose métabolique (89).

Finalement, le développement de la porosité de la corticale osseuse et d'altérations de la microarchitecture trabéculaire secondaire à l'HPT majore la fragilité osseuse et donc le risque de fractures.

Dans l'étude de Perrin et al., l'augmentation de la PTH est associée à une augmentation du risque de fractures (90).

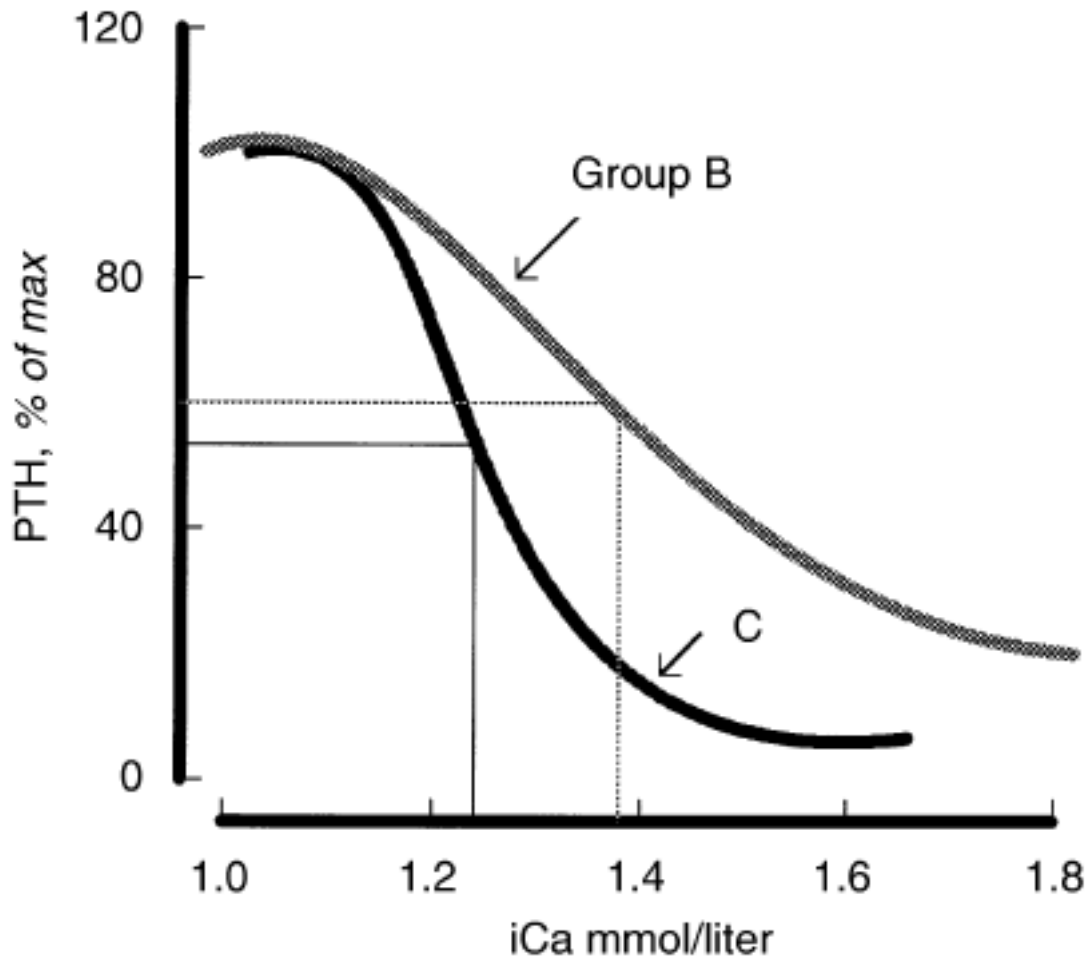
Nikkel et al. ont montré que dans les 5 années suivant la transplantation, 22,5% des greffés rénaux présentaient une fracture avec une incidence quatre fois supérieure à celle de la population générale (91).

La relation Ca/PTH au décours de la transplantation rénale

Bien qu'une baisse rapide de la PTH ait été observé au décours de la greffe immédiate (92), Wolf et al. ont montré qu'une HPT définie par un taux de PTH > 65 pg/ml persistait dans 80% des cas dans l'année suivant la greffe rénale. 40% des patients avaient une PTH > 130 pg/ml (74).

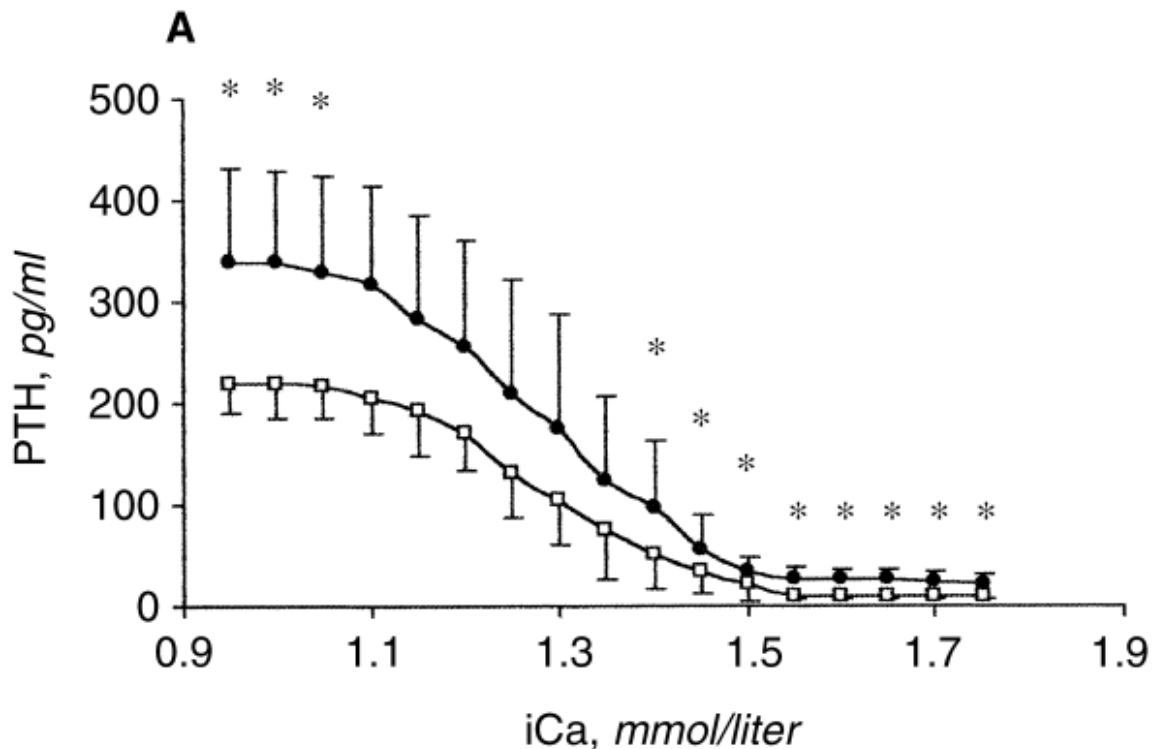
La persistance d'une PTH élevée au-delà du 12^e mois de greffe définit formellement l'hyperparathyroïdie autonomisée ou tertiaire, conséquence de l'autonomisation de la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes.

Messa et al. ont montré qu'au cours de l'HPT, la courbe de la relation Ca/PTH était décalée vers le haut et la droite, traduisant respectivement l'autonomisation de la sécrétion parathyroïdienne de PTH et la baisse de la sensibilité des CaSR à l'augmentation de la calcémie ionisée (76).



D'après Messa et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney International*. 1998. iCa mmol/liter = calcémie ionisée en mmol/l. PTH, % of max = pourcentage de réponse maximale de la PTH à l'hypocalcémie. Groupe B : patients ayant une HPT persistante en post-transplantation. Groupe C = groupe contrôles.

D'autres études sur la physiopathologie de l'HPPT suggèrent une diminution du volume des glandes parathyroïdes au cours du temps, attestée par la baisse de la valeur de la PTH à 6 mois post-greffe par rapport à 1 mois. La stabilité de la pente de la courbe au point de consigne suggère à l'inverse que la sensibilité des CaSR à l'augmentation de la calcémie ne serait pas modifiée (92).



D'après Bonarek et al. Reduced parathyroid functional mass after successful transplantation. *Kidney International*. 1999.

Concentration plasmatique de PTH en fonction de la calcémie ionisée chez 7 greffés rénaux à 1 mois (ronds pleins) et 6 mois (carrés vides) post-greffe.

Le suivi et la prise en charge l'HPPT

Généralités

Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge des hyperparathyroïdies post-transplantation qui varie d'un centre à l'autre.

Le traitement préventif consistant en la réalisation d'une PTX avant greffe semble relativement bien admis. Certains néphrologues retiennent l'indication de PTX avant transplantation lorsque la PTH est supérieure à 800 pg/ml, ce taux ayant été associé à un échec de la greffe dans > 80% (93). D'autres ne réalisent pas de PTX, considérant que l'HPT se résout spontanément après transplantation (94–96).

En post-transplantation, l'attitude thérapeutique diffère selon le taux de calcémie (54) :

-lorsqu'il existe une hypercalcémie légère à modérée (pas plus de 0,25 mM supérieure à la normale), on traite en général par calcimimétique avec une surveillance rapprochée des

paramètres phosphocalciques. L'objectif principal est de prévenir les complications liées à une hypercalcémie et une HPT trop importante.

-en cas d'hypercalcémie sévère (calcémie totale > 3 mM), la PTX reste le traitement de référence.

-les HPT avec calcémie normale sont de prise en charge plus compliquée en raison de nombreux facteurs confondants (carence en vitamine D, corticoïdes à forte dose, faibles apports en calcium, diurétiques de l'anse, hungry-bone syndrom-like due au rétablissement de la fonction rénale). En pratique, on conseille une supplémentation vitamino-calcique en première intention. Si les patients développent une hypercalcémie, ils seront traités comme tels.

Les calcimimétiques

Le seul calcimimétique disponible dans la prise en charge de l'HPT en rapport avec l'insuffisance rénale est le Cinacalcet (MIMPARA) qui active de manière allostérique le CaSR présent sur les cellules parathyroïdiennes et les cellules tubulaires rénales de l'anse de Henle. En mimant une hypercalcémie pour le CaSR, il a pour principal effet de diminuer la synthèse de PTH par les cellules parathyroïdiennes (97). La conséquence sera une baisse de la calcémie par 2 mécanismes : baisse de la résorption osseuse d'une part, augmentation de l'excrétion urinaire.

Des études ont montré que le Cinacalcet réduisait jusqu'à 50% les taux de PTH dans l'HPPT (98,99). Les effets du Cinacalcet observés sur la fonction du greffon sont contradictoires. En effet, certains ont observé qu'il était associé à une baisse du DFG possiblement en lien avec l'augmentation de la calciurie et donc de la survenue de néphrocalcinose par son effet activateur du CaSR tubulaire rénal alors que d'autres n'ont pas retrouvé cela (100–103).

La parathyroïdectomie

Bien que l'HPT persiste fréquemment après une greffe rénale, de nombreuses études ont également montré que le niveau de PTH baissait progressivement au cours de la première année, suggérant la récupération progressive d'une fonction parathyroïdienne normale (73,95,104), si bien qu'une PTX n'est que rarement retenue en dessous de ce délai.

Les principales indications de PTX au cours de l'HPPT sont la persistance d'une hypercalcémie malgré un traitement médicamenteux, une augmentation des marqueurs de RO et la survenue de complications telles que l'OP, les lithiases urinaires.

Cruzado et al. ont réalisé un essai contrôlé randomisé comparant PTX et calcimimétiques. 100% des patients du groupe PTX normalisaient leur calcémie versus seulement 67% dans le groupe Cinacalcet. De plus, une baisse significative des marqueurs de RO et une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au col fémoral étaient significativement observées dans le groupe PTX, non retrouvée dans le groupe Cinacalcet. À noter en revanche qu'il n'y avait aucun changement concernant les calcifications vasculaires dans les 2 groupes (105).

Compte tenu du manque de directives concernant la PTX, la technique chirurgicale dépend davantage des préférences du chirurgien que des caractéristiques du patient (106).

Contrairement à la PTX totale, la PTX subtotale présente moins de complications d'hypocalcémie mais une incidence plus élevée d'échec de traitement allant de 5 à 30% et requérant des chirurgies répétées (107,108).

Une étude suédoise récente comparait la PTX subtotale à la PTX totale et n'a trouvé aucune différence dans la mortalité globale, l'incidence des fractures de hanche, la durée d'hospitalisation. En revanche, il existait un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires après PTX totale par rapport à la PTX subtotale (109).

VI) Le test de charge calcique orale comme moyen d'étude de l'hyperparathyroïdie post-transplantation

Contexte

Le diagnostic de l'HPPT peut donc être aisé lorsque celle-ci se manifeste par un tableau similaire à celui d'une HPT1 typique, à savoir une hypercalcémie en présence d'une PTH élevée. Cependant, un certain nombre de patients va présenter un taux élevé de PTH avec une calcémie ionisée normale, ce qui rend le diagnostic plus difficile.

Plusieurs tests de stimulation et de suppression ont été proposés pour tenter de discriminer les différents états d'HPT.

Le test de charge calcique par voie orale (CCO) consiste en l'administration d'une certaine quantité de calcium dans le sang pour observer l'effet inhibiteur sur la sécrétion de PTH, reflet de l'autonomisation des glandes parathyroïdes.

Initialement développé pour le diagnostic différentiel des hypercalciuries, son intérêt dans le diagnostic des patients atteints d'hyperparathyroïdie y compris normocalcémique a été un succès.

Une étude de Monchik et al., suggère que le test de CCO peut être une aide précieuse au diagnostic d'HPT autonomisée notamment chez les patients qui ne présentent pas une franche élévation de la calcémie ou encore de la PTH (110).

Zhu et al. ont montré que le test de charge calcique pouvait constituer un outil diagnostique à la classification des différents types d'HPT. En effet, le taux d'inhibition de la PTH dans le groupe HPT1 de 50% +/- 16% était significativement plus faible que dans le groupe HPT2 ($p=0,00$) qui lui était similaire à celui du groupe témoin. Ces données suggèrent que le test de charge calcique est une aide pour distinguer l'HPT1 de l'HPT2 en nous donnant la tendance autonome des glandes parathyroïdes (111).

L'absence de freination $\geq 40\%$ serait donc un argument pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie autonomisée (111).

Le test de charge calcique (test de Pak) en pratique

Il consiste en la réalisation d'un bilan phosphocalcique étendu le matin à jeun après 48H de diète calcique (c'est-à-dire exclusion des produits laitiers, des eaux riches en Ca, des suppléments vitamino-calciques...).

On demande ensuite au patient d'ingérer 1 gramme de carbonate de Ca par voie orale. Une nouvelle prise de sang avec dosage de la calcémie et de la PTH est réalisée 3 heures après la charge.

L'objectif est d'augmenter la calcémie ionisée afin d'exercer un pouvoir freinateur sur la PTH. On considère qu'en l'absence d'hyperparathyroïdie, la freination de la PTH est d'au moins 40% (111).

VII) Objectifs de l'étude

Nous avons vu que l'HPPT est une pathologie fréquente et s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité. Il existe une grande hétérogénéité dans la présentation clinique et biologique de ces HPPT, et leur prise en charge, non consensuelle, peut amener à des diagnostics retardés, grevés de complications vasculaires, osseuses ou encore rénales.

Le statut freinateur ou non d'un patient à 3 mois de la greffe permettrait de prédire l'évolution de différents paramètres (phosphocalciques, fonction rénale, ostéodensitométriques) à 12 mois et serait donc une aide au suivi, à la prise en charge des patients greffés rénaux en

apportant un diagnostic précoce des anomalies de la régulation parathyroïdienne du bilan phosphocalcique.

Le but de cette étude est de comparer l'évolution de différents paramètres (phosphocalciques, fonction rénale, ostéodensitométries) selon le statut du patient freinateur ou non lors du test de Pak réalisé à 3 mois de la greffe.

Pour y parvenir, nous avons évalué les paramètres clinicobiologiques et densitométriques selon la freination de PTH, évalué les déterminants de la freination de la PTH, et enfin analysé l'impact pronostique sur le taux de PTH de la freination de la PTH.

Références bibliographiques

1. Toribara TY, Terepka AR, Dewey PA. The ultrafiltrable calcium of human serum. I. Ultrafiltration methods and normal values. *J Clin Invest.* mai 1957;36(5):738-48.
2. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* janv 2005;85(1):373-422.
3. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *Am J Physiol.* mai 1986;250(5 Pt 1):G561-569.
4. Yu ASL. Claudins and the kidney. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2015;26(1):11-9.
5. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 juin 2016;310(11):F1337-1350.
6. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab.* oct 1982;8(3-4):130-50.
7. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone.* avr 1997;20(4):303-9.
8. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol JASN.* févr 2011;22(2):216-24.
9. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:249-308.
10. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* févr 2005;26(1):78-113.
11. Jüppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, Kong XF, Schipani E, Richards J, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science.* 15 nov 1991;254(5034):1024-6.
12. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med.* 27 juill 1995;333(4):234-40.
13. Gardella TJ, Jüppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol Metab TEM.* juill 2001;12(5):210-7.
14. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 mars 1998;95(7):3597-602.
15. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* déc 2017;46(4):815-43.
16. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest.* sept 1992;90(3):749-58.
17. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int.* déc 1996;50(6):2129-39.
18. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem.* 10 mars 2006;281(10):6120-3.
19. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 7 déc 2006;444(7120):770-4.
20. Wu W, Fan H, Jiang Y, Liao L, Li L, Zhao J, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase and 24-hydroxylase in keratinocytes by PTH and FGF23. *Exp Dermatol.*

nov 2018;27(11):1201-9.

21. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*. 19 sept 1997;277(5333):1827-30.
22. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A*. févr 1981;78(2):1199-203.
23. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 févr 1994;91(3):900-2.
24. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 1999;10(12):2465-73.
25. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S, et al. gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)₂ D3 in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 1997;82(7):2222-32.
26. Bokhovchuk FM, Bate N, Kovalevskaya NV, Goult BT, Spronk CAEM, Vuister GW. The Structural Basis of Calcium-Dependent Inactivation of the Transient Receptor Potential Vanilloid 5 Channel. *Biochemistry*. 8 mai 2018;57(18):2623-35.
27. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone*. juin 2013;54(2):237-43.
28. Berner YN, Shike M. Consequences of phosphate imbalance. *Annu Rev Nutr*. 1988;8:121-48.
29. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med*. févr 1977;137(2):203-20.
30. Mitchell HH, Hamilton TS, Steggerda FR, Bean HW. THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE ADULT HUMAN BODY AND ITS BEARING ON THE BIOCHEMISTRY OF GROWTH. *J Biol Chem*. 1 mai 1945;158(3):625-37.
31. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D₃. *Am J Physiol Cell Physiol*. mars 2002;282(3):C487-493.
32. Tamamura Y, Yamaguchi A. [Bone and tooth in calcium and phosphate metabolism]. *Clin Calcium*. janv 2012;22(1):11-7.
33. Knox FG, Osswald H, Marchand GR, Spielman WS, Haas JA, Berndt T, et al. Phosphate transport along the nephron. *Am J Physiol*. oct 1977;233(4):F261-268.
34. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:341-59.
35. Lederer E. Renal phosphate transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. sept 2014;23(5):502-6.
36. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int*. juin 1996;49(6):1769-73.
37. Pfister MF, Lederer E, Forgo J, Ziegler U, Lötscher M, Quabius ES, et al. Parathyroid hormone-dependent degradation of type II Na⁺/Pi cotransporters. *J Biol Chem*. 8 août 1997;272(32):20125-30.
38. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiol*. 2014;592(18):3985-95.
39. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner*

- Res Off J Am Soc Bone Miner Res. mars 2004;19(3):429-35.
40. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, Boulanger JH, Stockmann A, Arbeeny C, et al. Intestinal Npt2b Plays a Major Role in Phosphate Absorption and Homeostasis. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2009;20(11):2348-58.
 41. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*. avr 1991;71(2):371-411.
 42. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 1983;56(3):572-81.
 43. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Research*. 1 sept 2020;9:1077.
 44. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 avr 2011;6(4):913-21.
 45. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 2005;16(7):2205-15.
 46. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest*. août 1968;47(8):1865-74.
 47. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 1995;25(5):663-79.
 48. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*. févr 2005;63(2):119-26.
 49. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2012;27(5):1715-20.
 50. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. juin 2011;79(12):1370-8.
 51. Kifor O, Moore FD, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 1996;81(4):1598-606.
 52. Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int*. juill 1995;48(1):259-72.
 53. Eke TBD. Cell Biology of Parathyroid Gland Hyperplasia in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;12.
 54. 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*. juill 2017;92(1):26-36.
 55. Crowley RK, Gittoes NJ. Elevated PTH with normal serum calcium level: a structured approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2016;84(6):809-13.
 56. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2009;94(2):351-65.
 57. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. mars 2013;16(1):33-9.

58. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8):3001-5.
59. Melton LJ. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 1991;6 Suppl 2:S25-30; discussion S31-32.
60. Takami H, Shirahama S, Ikeda Y, Sasaki Y, Wada N, Niimi M, et al. Familial hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* juin 2000;54 Suppl 1:21s-4s.
61. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.* janv 1997;51(1):328-36.
62. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, Borgato S, Vicentini L, Beretta, et al. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):339-48.
63. Farnebo F, Höög A, Sandelin K, Larsson C, Farnebo LO. Decreased expression of calcium-sensing receptor messenger ribonucleic acids in parathyroid adenomas. *Surgery.* déc 1998;124(6):1094-8; discussion 1098-1099.
64. Farnebo F, Enberg U, Grimelius L, Bäckdahl M, Schalling M, Larsson C, et al. Tumor-specific decreased expression of calcium sensing receptor messenger ribonucleic acid in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1997;82(10):3481-6.
65. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Neck Surg.* mars 2005;132(3):359-72.
66. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* juill 2000;58(1):436-45.
67. Nemeth EF, Bennett SA. Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 1998;13(8):1923-5.
68. Sterrett JR, Strom J, Stummvoll HK, Bahner U, Disney A, Soroka SD, et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* juill 2007;68(1):10-7.
69. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 8 avr 2004;350(15):1516-25.
70. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2020;76(3):321-30.
71. Sprague SM, Evenepoel P, Curzi MP, González MT, Husserl FE, Kopyt N, et al. Simultaneous control of PTH and CaxP Is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* sept 2009;4(9):1465-76.
72. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol JASN.* avr 2002;13(4):1017-24.
73. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation.

- Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. févr 1998;13(2):436-42.
74. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. janv 2016;100(1):184-93.
 75. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2002;13(2):551-8.
 76. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*. nov 1998;54(5):1704-13.
 77. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium Metabolism in the Early Posttransplantation Period. *Clin J Am Soc Nephrol*. mars 2009;4(3):665-72.
 78. Ureña-Torres PA, Vervloet M, Mazzaferro S, Oury F, Brandenburg V, Bover J, et al. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J*. avr 2019;12(2):269-80.
 79. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation*. févr 2015;99(2):351-9.
 80. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. août 2005;5(8):1934-41.
 81. Moiz A, Javed T, Garces J, Dornelles A, Staffeld-Coit C. Posttransplant Nephrocalcinosis Is Associated with Poor Renal Allograft Function: A Single-Center Experience. *Ochsner J*. 2015;15(1):25-9.
 82. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int*. mai 2005;67(5):2015-20.
 83. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Gracioli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int*. juin 2007;71(12):1262-70.
 84. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. sept 2003;18(9):1731-40.
 85. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1 nov 1998;32(5, Supplement 3):S112-9.
 86. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int*. 1 nov 1998;54(5):1720-5.
 87. 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*. août 2009;(113):S1-130.
 88. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere M-C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. juin 2011;26(6):1368-76.
 89. Kunzendorf U, Krämer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl*

Assoc - Eur Ren Assoc. févr 2008;23(2):450-8.

90. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation: Fractures After Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* oct 2013;13(10):2653-63.

91. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 27 juin 2009;87(12):1846-51.

92. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int.* août 1999;56(2):642-9.

93. Roodnat JI, van Gurp EAFJ, Mulder PGH, van Gelder T, de Rijke YB, de Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation.* 15 août 2006;82(3):362-7.

94. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* nov 1997;12(11):2393-6.

95. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 2004;19(5):1281-7.

96. Ferreira GF, Montenegro FL de M, Machado DJ, Ianhez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short-and long-term impact on renal function. *Clin Sao Paulo Braz.* 2011;66(3):431-5.

97. Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 20 nov 1997;337(21):1506-10.

98. Leonard N, Brown JH. Persistent and symptomatic post-transplant hyperparathyroidism: a dramatic response to cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant.* 1 juin 2006;21(6):1736-1736.

99. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A, Hersberger M, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1 févr 2007;22(2):577-83.

100. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2014;14(11):2545-55.

101. Courbebaisse M, Diet C, Timsit M-O, Mamzer M-F, Thervet E, Noel L-H, et al. Effects of Cinacalcet in Renal Transplant Patients with Hyperparathyroidism. *Am J Nephrol.* 2012;35(4):341-8.

102. Zavvos V, Fyssa L, Papatirou M, Papachristou E, Ntrinas T, Savvidaki E, et al. Long-Term Use of Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients With Hypercalcemic Secondary Hyperparathyroidism: A Single-Center Prospective Study. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* juin 2018;16(3):287-93.

103. Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H. The Effect of Cinacalcet on Bone Remodeling and Renal Function in Transplant Patients With Persistent Hyperparathyroidism. *Transplantation.* 15 mars 2011;91(5):560-5.

104. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism: Managing post-kidney transplant HPT. *Clin Transplant.* janv

2011;25(1):24-39.

105. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* août 2016;27(8):2487-94.

106. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Carlton Vic.* mai 2017;22(5):388-96.

107. Nicholson ML, Veitch PS, Feehally J. Parathyroidectomy in chronic renal failure: comparison of three operative strategies. *J R Coll Surg Edinb.* déc 1996;41(6):382-7.

108. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* déc 1991;15(6):745-50.

109. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, Muth A, Prütz K-G, Clyne N, et al. Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1 janv 2019;165(1):142-50.

110. Monchik J. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Am Surg.* déc 1992;58(12):1000-3.

111. Zhu X, Shan C, Zhu Q, Song L, Zhou Y, Liu J, et al. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med.* 25 nov 2014;7(12):5445-52.

Calcium-mediated PTH suppression following kidney transplantation: prognostic impact on subsequent PTH levels

ABSTRACT

Background. Post-transplantation hyperparathyroidism (PT-HPT) is frequent and associated with worse outcomes. However, evidence is lacking for its management. We aimed at evaluating the diagnostic contribution of calcium-mediated PTH suppression (CMPS) in PT-HPT and its prognosis on PTH control over the first year of kidney transplantation (KT).

Methods. 657 KT recipients were prospectively evaluated at 3 (M3) and 12 (M12) months after KT with an oral calcium loading test, a measure of GFR, bone turnover markers and dual X-ray absorptiometry.

Results. 471 (71%) patients displayed hyperparathyroidism at M3. Factors associated with CMPS were PTH (β 0.03 IC95% (0.01; 0.05), $p=0.001$), calcitriol (β 0.09 (0.03; 0.15), $p=0.006$) and the use of corticosteroids (β 7.37 (3.69; 11.04), $p<0.001$). While PTH levels did not differ between the 2 groups at M3, they were significantly higher in the CMPS<40% group at M12 (99 [67-147] versus 81 [62-116] pg/ml, $p=0.004$), despite a higher prescription of calcimimetics (11% versus 4%, $p=0.02$). Femoral bone mineral density (BMD), but not vertebral or radial BMD, was significantly lower in the CMPS<40% group at M12 (0.94 [0.84-1.06] versus 0.99 [0.88-1.12] g/cm², $p=0.04$). A higher CMPS rate and the use of calcimimetics at M3 were correlated with lower PTH levels at M12 (respectively β -0.4 (-0.58; -0.21), $p<0.001$ and β -23.45 (-43.74; -3.16), $p=0.02$), independently of PTH level or mGFR among potential confounding factors.

Conclusions. Calcium-mediated PTH suppression early following KT predicts decreased PTH levels at one year. It might be useful in the management of PT-HPT and guide future interventional studies.

Keywords:

Kidney transplantation – hyperparathyroidism – PTH suppression – CKD-MBD

INTRODUCTION

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a major hallmark of chronic kidney disease (CKD), occurring early and gradually worsening during the course of the disease (1). As SHPT is an adaptive process that allows overcoming disturbed calcium and phosphate balances and skeletal resistance to hormones, elevated PTH levels are tolerated during CKD (2,3). In this view, during CKD stage 5D, current guidelines recommend maintaining PTH levels 2 to 9-fold above the normal range (4).

Notwithstanding this necessity, consistently elevated PTH levels during CKD are associated with inevitable backlashes, among which are the increased risks of vascular calcifications, bone fractures, and all-cause and cardiovascular mortality (5–10). Moreover, letting run in a certain degree this pathophysiological process might result in progressive parathyroid gland hyperplasia and ultimately uncontrolled SHPT (11).

Kidney transplantation allows partly reversing metabolic abnormalities by restoring kidney functions (12). Regarding SHPT, in spite of a sharp decrease in PTH levels during the first days after transplantation (13), persistent hyperparathyroidism has been reported at 3 months in up to 50% of patients, and at one year in 17 to 30% of patients (13–15). After transplantation as well as during CKD, several authors have demonstrated an association between elevated PTH levels and worse outcomes such as bone fractures (16,17), interstitial calcifications (18), and allograft loss (19,20).

Evidence is still lacking regarding post-transplantation hyperparathyroidism (PT-HPT) management explaining why the 2017 KDIGO guidelines state that “it is reasonable to manage PT-HPT as for patients with CKD” (4). Yet, according to several authors, it might be prudent to wait 12 months after transplantation before considering surgery given PT-HPT’s specific features (21). However, these recommendations are not supported by interventional trials.

Hence clinicians often face the difficult dilemma between tolerating an elevated PTH at the risk of worse associated outcomes and considering aggressive therapies at the risk of over-treatment. Better differentiation between patients with a potential to recover and those that are prone to parathyroid gland autonomization is thus of major importance.

PTH suppression test by oral or intravenous calcium load is well known in the diagnosis of primary hyperparathyroidism (22). It has also been reported in patients during hemodialysis to assess the non-suppressible PTH secretion and the level of parathyroid hyperplasia (23,24). Calcium-PTH relation curve has also been studied by in 2 cases series of respectively 11 and 22 kidney transplant recipients showing increased calcium setpoint with partial improvement at 6 months (25,26).

The objective of this study was to evaluate the diagnostic and prognostic accuracy of PTH suppression in post-transplantation hyperparathyroidism and its determinants in a cohort of kidney transplant recipients that were systematically evaluated 3 and 12 months after kidney transplantation.

MATERIEL & METHODS

Study design and population

From February 2007 to January 2019, 689 consecutive patients were prospectively evaluated at 3 (M3) and 12 months (M12) after kidney transplantation for a systematic check-up. Among these patients, 32 patients were excluded for the following exclusion criteria: hypoparathyroidism defined by hypocalcemia (ionized calcium < 1.14 mmol/l) and inappropriate level of PTH (PTH below the upper limit of normal value, *i.e.* 65 pg/ml) or by normocalcemia and a PTH level below the lower limit of normal value (15 pg/ml); parathyroidectomy between M3 and M12; no discontinuation of the calcimimetic therapy at least 5 days before the evaluation; bisphosphonate therapy. Eligible patients were ≥ 18 years of age at inclusion and had had 2 evaluations at M3 and M12. This left 657 patients for analysis.

All patients signed a written informed consent for data collection. The study was performed according to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Institutional Review Board).

Data collection and measurements

At M3 and M12 visits, a large set of clinical, imaging and laboratory data were collected during a 5-hour in-person visit, including demographic data, past history of the nephropathy, dialysis and transplantation, treatments prior to transplantation and current medications. Femoral, vertebral and radial bone mineral densities were assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Diabetes was defined as fasting glycemia > 7 mmol/l or antidiabetic drug treatment. Blood pressure was the average of three clinical measurements in resting conditions. Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or treatment with antihypertensive drugs.

Patients were instructed to fast from 8 pm and to collect their 24-hour urine the day before the admission. If treated with calcimimetic therapy, patients were instructed to stop it at least 5 days before admission.

After fasting blood (including PTH and ionized calcium measurements) and urine collections, a PTH suppression test was performed using an oral 1gram calcium carbonate load. PTH, ionized calcium and urinary calcium and creatinine were then measured again 3 hours later.

PTH was measured using an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), C-telopeptides of type I collagen (ICTP), bone Alkaline Phosphatases (bALP), Osteocalcin, tartrate-resistant acid phosphatase 5b (Trap5b) and urinary deoxypyridinoline (uPyr) using an immunoanalytic assay (IDS iSYS, Immunodiagnosics Systems, Boldon, UK).

Along with the PTH suppression test, GFR was measured by urinary clearance of ^{51}Cr -EDTA or ^{99}Tc -DTPA (GE Healthcare, Velizy, France and Curium, Saclay, France respectively) (27).

Statistical Analysis

Categorical variables were described as frequencies and percentages, and continuous variables as median [25th-75th percentiles]. Characteristics at the M3 visit were compared according to PTH suppression classes ($<$ and \geq 40% PTH suppression) using Kruskal-Wallis and Chi^2 tests, respectively for quantitative and qualitative variables. Variables at the M3 and the M12 visit were compared using the paired samples Wilcoxon test.

Determinants of the percentage of PTH suppression at the M3 visit were assessed using a multivariable linear regression model. *A priori* selected covariates were the following: age, gender, BMI, hypertension, diabetes, initial nephropathy, dialysis duration, calcimimetic treatment prior to transplantation, parathyroidectomy prior to transplantation, donor type;

Transplantation characteristics: donor type, cold ischemia duration, delayed graft function; M3 characteristics: mGFR, ionized calcium, PTH level, 25(OH)D₃ level, calcitriol level, bALP, osteocalcin, uPyr, treatment with corticosteroids, calcimimetic drugs, native vitamin D and active vitamin D agonists.

In order to determine the factors at the M3 visit that were associated with the level of PTH measured at the M12 visit, a multivariable linear regression model was also performed, with a stepwise inclusion of the following covariates: age, gender, BMI, hypertension, diabetes, initial nephropathy, dialysis duration, calcimimetic treatment prior to transplantation, parathyroidectomy prior to transplantation; Transplantation characteristics: donor type, cold ischemia duration, delayed graft function; M3 characteristics: mGFR, ionized calcium, PTH level, percentage of PTH suppression, 25(OH)D₃ level, calcitriol level, treatment with corticosteroids, calcimimetic drugs, native vitamin D and active vitamin D agonists. Normality of the distribution of residuals was checked. Multiple imputations were performed for missing data. Interaction was tested between mGFR and PTH suppression rate at M3 and mGFR at M12.

A two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using R 4.0.3 software, SPSS Statistics 20.0 (IBM, Armonk NY, USA) and GraphPad Prism.

RESULTS

Characteristics of the population

Table 1 summarizes patients' characteristics. Median age was 49 [38-59] years, and 62% were male. Median dialysis duration before transplantation was 36 [14-60]. 228 (38%) patients had received calcimimetic therapy and 49 (7%) had undergone parathyroidectomy before transplantation.

At the M3 visit, median mGFR was 49.3 [39.4 – 59.5] ml/min/1.73m². 471 (71%) patients displayed hyperparathyroidism, with a median 31% PTH suppression following oral calcium load.

Compared with patients with less than 40% PTH suppression (67%), patients with more than 40% PTH suppression (33%) were significantly younger, with shorter dialysis duration, had more frequently received kidney transplantation from a living donor. There was no difference in treatment administration between the two groups. mGFR was significantly higher when PTH suppression was above 40%, ionized calcium was lower but PTH levels did not differ. 25(OH)D₃ levels did not differ between the 2 groups whereas calcitriol levels were significantly higher in patients with a higher PTH suppression. These patients had lower levels of osteocalcin and urinary deoxypyridinoline with no difference in bone ALP levels, and slightly higher radial and femoral bone mineral densities that did not reach statistical significance (p=0.07 and p=0.06 respectively).

Determinants of PTH suppression at baseline

In multivariable analysis, PTH suppression percentage at the M3 visit was inversely associated with age (β -coefficient (95% IC): -0.35 (-0.47; -0.22), p<0.001), dialysis duration (β -0.09 (-0.14; -0.05), p<0.001), serum osteocalcin (β -0.05 (-0.09; -0.02), p=0.005) and urine deoxypyridinoline (β -0.55 (-1.07; -0.03), p=0.04), whereas it was positively associated

with treatment with corticosteroids (β 7.37 (3.69; 11.04), $p < 0.001$), serum PTH (β 0.03 (0.01; 0.05), $p = 0.001$) and serum calcitriol (β 0.09 (0.03; 0.15), $p = 0.006$) (**table 2**).

Evolution of the calcium-PTH relationship

Calcium-mediated PTH suppression is depicted in **figure 1**. Calcium-PTH relationship was altered in patients with a lower than 40% PTH suppression at the M3 visit, but PTH suppression slightly increased at the M12 visit, whereas it decreased in patients with a higher PTH suppression at the M3 visit. Calcium-PTH relationship was left-shifted in both groups at the M12 visit.

Evolution of mineral and bone parameters and treatment patterns between M3 and M12 visits

In patients with baseline hyperparathyroidism, mGFR was significantly higher at both visits in the highest PTH suppression group (51 [42-60] versus 47 [37-58] ml/min/1.73m² at M3, $p = 0.01$ and 52 [41-61] versus 45 [35-57] ml/min/1.73m² at M12, $p = 0.002$), with a non-significant decrease between M3 and M12 visits (**figure 2**). When PTH suppression was lower than 40%, ionized calcium and PTH levels decreased between 3 and 12 months, but PTH levels remained significantly higher than in the group with PTH suppression $> 40\%$ (99 [67-147] pg/ml versus 81 [62-116], $p = 0.004$) despite a significantly higher rate of calcimimetics prescription at 12 months (11% versus 4%, $p = 0.02$). Interestingly, calcitriol levels were higher in patients with PTH suppression $> 40\%$ (at M3: calcitriol levels: 58 [42-79] when PTH suppression $> 40\%$ versus 50 [36-65] pg/ml when PTH suppression $< 40\%$, $p < 0.001$). No significant evolution of radial BMD was observed, whereas vertebral BMD improved at 12 months only in the $> 40\%$ PTH suppression group (1.13 [0.99-1.25] g/cm² at M3 versus 1.15 [0.99-1.28] g/cm² at M12, $p = 0.003$). Femoral BMD improved at 12 months in

both groups, and was statistically higher in the >40% PTH suppression group (0.99 [0.88-1.12] g/cm² versus 0.94 [0.84-1.06] g/cm², p=0.043).

Baseline factors associated with PTH levels at one year following kidney transplantation

In the linear regression model adjusted for pre-transplantation, transplantation, and M3 characteristics, a lower percentage of calcium-mediated PTH suppression at 3 months was independently associated with a higher PTH level at one year after kidney transplantation (β -coefficient: -0.4 (-0.58; -0.21), p<0.001) (**table 3**). The other factors associated with higher PTH levels at one year were a higher age (β 0.34 (0.02; 0.66), p=0.04), a higher pre-transplantation dialysis duration (β 0.12 (0.01; 0.23), p=0.03), corticosteroid prescription at 3 months (β 10.35 (1.91; 18.8), p=0.02), a higher PTH level at 3 months (β 0.52 (0.47; 0.56), p<0.001), a lower M3 mGFR (β -0.44 (-0.72; -0.16), p=0.002). Of note, PTH level at one year was negatively associated with calcimimetic prescription at 3 months (β -23.45 (-43.74; -3.16), p=0.02). The same factors were associated with PTH levels at one year when considering only the patients with baseline hyperparathyroidism (n=471). Of note, baseline PTH suppression was not predictive of mGFR at one year and no interaction was found between M3 PTH suppression and M3 mGFR.

DISCUSSION

Our study confirmed the high frequency of persistent hyperparathyroidism in kidney transplant recipients up to one year after transplantation. PTH suppression superior to 40% after oral calcium load was seen in 36% of patients with PT-HPT and the level of PTH suppression at 3 months was associated with a younger age, higher PTH levels, higher calcitriol levels, the use of corticosteroids, a shorter dialysis duration and lower levels of osteocalcin and urine deoxypyridinoline. Moreover, the rate of PTH suppression at 3 months after transplantation was associated with a lower PTH level at 12 months, suggesting that it could predict persistent PT-HPT one year after transplantation.

PT-HPT displays specific features due to three mechanisms. Firstly, as an at least partially functioning kidney is transplanted, some metabolic functions are restored (13), in particular α -hydroxylation of 25(OH)D₃ within proximal tubular cells in response to PTH-related signaling. The release of active vitamin D, *i.e.*, calcitriol, increases intestinal calcium absorption, hence increasing circulating calcium level. Consequently, hypocalcemic HPT might rapidly convert to normo and even hypercalcemic HPT (28). Simultaneously, improved glomerular filtration induces increased phosphate excretion secondary to improved proximal tubular response to PTH. This induces normalization of serum phosphate levels and even frequently reported hypophosphatemia (29).

Secondly, the effective clearance of accumulated uremic toxins prior to transplantation by the functioning grafts results in a decrease in organ resistance to PTH (as well as to calcitriol), in particular bone resistance (30). This leads to increased bone remodeling and eventually demineralization. Corticosteroid therapy likely contributes to this process, as we found that it was both associated with the rate of PTH suppression at 3 months and a higher PTH level at one year after transplantation. This is consistent with previous literature showing that corticosteroids increase the risk of SHPT and osteoporosis, in the general population as well as in kidney transplant recipients (31,32).

In our study patients in the higher PTH suppression strata had a higher mGFR. One could hypothesize that parathyroid gland resistance to calcium, as shown by the decrease in calcium-sensing receptor expression in parathyroid adenoma and hyperplasia (33,34), might decrease with the decrease in uremic toxins. However, effective PTH suppression was independently associated with calcitriol levels but not mGFR, suggesting that the effect of mGFR on PTH suppression is mediated by calcitriol production. As calcitriol increases intestinal calcium absorption, it may represent one of the mechanisms of PTH suppression after oral calcium load in our cohort (35). Two other mechanisms are potentially at stake in PTH suppression: the presence of partial parathyroid gland autonomization or the presence of persistent partial secondary hyperparathyroidism, possibly due to a hungry-bone-like syndrome. The first hypothesis is supported by our finding that shorter dialysis duration was associated with higher PTH suppression, and by previous literature showing that non-suppressible PTH is associated with the degree of parathyroid hyperplasia (36,37). The second hypothesis is less probable as PTH suppression was not independently correlated with lower ionized calcium or lower serum phosphate nor with higher bone formation biochemical parameters (i.e., osteocalcin and bone ALP) (38,39). Conversely, PTH suppression rate was inversely correlated with bone resorption and bone formation markers (osteocalcin et urine deoxypyridinoline).

Thirdly, SHPT during non-dialysis (ND) CKD might lead to progressive parathyroid hyperplasia, as we have previously shown that elevated PTH levels prior to hemodialysis predict uncontrolled SHPT after hemodialysis initiation (40). In the same line, Evenepoel *et al.* have demonstrated that PT-HPT is related to PTH levels before kidney transplantation (15). In our study, dialysis duration before kidney transplantation both predicted the rate of PTH suppression 3 months after kidney transplantation and PTH levels one year after transplantation.

As we have demonstrated that early PTH suppression rate after kidney transplantation was associated with PTH level at one year, this parameter might reflect the degree of parathyroid gland plasticity in an intermediate phenotype between responsive and autonomized parathyroid hyperplasia. At this intermediate point, one could hypothesize that cellular changes are reversible upon appropriate management.

The natural history of HPT during ND-CKD, CKD-5D, and kidney transplantation should consequently raise the issue of whether we should reconsider PTH target levels during the course of CKD. Accordingly, early calcimimetic therapy (at the M3 visit) was independently associated lower PTH levels at one year, suggesting that an earlier and more aggressive treatment of PT-HPT might be beneficial in the long-term. As a matter of fact, the specter of adynamic bone disease still prevents clinicians from aggressive management of HPT (41). Yet, changes in the management of CKD-MBD and in the management of transplantation may have changed the spectrum of renal osteodystrophy (42). Bone histomorphometric studies in kidney transplant recipients display conflicting results, but suggest a high bone turnover phenotype in the first years after transplantation, evolving towards a low bone turnover phenotype in the long-term (43–45). Nevertheless, recent reassuring studies evaluating bisphosphonate therapy after kidney transplantation should question the issue of adynamic bone disease (46–48). Marques *et al.* showed that bisphosphonate therapy during the first year after transplantation is safe and decreases the risk of demineralization without adversely affecting bone turnover on bone histomorphometry analyses (48).

Regarding the effect on kidney function, active management of tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients, either by calcimimetic therapy or by parathyroidectomy, if not improve, does at least not impair transplant function, as suggested by Frey *et al.* in a recent meta-analysis (49). Interventional controlled studies are thus highly needed in the setting of normocalcemic persistent PT-HPT as well as during hypercalcemic PT-HPT.

Our study displays some limitations. First, based on our findings we cannot fully characterize the calcium-PTH relationship curve including the calcium setpoint as we did not perform intravenous calcium load. However, based on 2 points of calcium-PTH relationship, we were able to observe a leftward shift of this relationship at one year compared to 3 months that was more pronounced in the group of patients with a higher PTH suppression rate. Moreover, PTH levels, neither immediately prior nor immediately following kidney transplantation were available. These data might give important insight on the evolution of PT-HPT and the level of PTH suppression following transplantation.

In conclusion decreased PTH suppression 3 months after kidney transplantation predicted a sustained higher PTH level at one year. Calcitriol levels at 3 months were associated with enhanced PTH suppression, and calcimimetics drug use was associated with a lower PTH level at one year, independently of potential confounders. These findings might inform improved clinical management of PT-HPT and give insight to future interventional studies evaluating more active treatment in these patients.

REFERENCES

1. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int.* août 2009;76(1):S3-8.
2. Massy Z, Drueke T. Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney disease. *J Nephrol.* oct 2017;30(5):629-34.
3. Ureña P, Iida-Klein A, Kong XF, Jüppner H, Kronenberg HM, Abou-Samra AB, et al. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells. *Endocrinology.* janv 1994;134(1):451-6.
4. 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.* juill 2017;92(1):26-36.
5. 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.* 7 janv 2015;10(1):98-109.
6. 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.* août 2004;15(8):2208-18.
7. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2006;47(1):149-56.
8. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* juill 2006;70(2):351-7.
9. Bhuriya R, Li S, Chen S-C, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2009;53(4 Suppl 4):S3-10.
10. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* juin 2008;73(11):1296-302.
11. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest.* mai 1995;95(5):2047-53.
12. Hamdy NAT. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* déc 2007;36(4):923-35; viii.
13. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation.* janv 2016;100(1):184-93.
14. Evenepoel P, Kuypers D, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y. Persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation requiring parathyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2001;55(2):177-86.
15. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2004;19(5):1281-7.
16. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 27 juin 2009;87(12):1846-51.

17. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int.* juin 2019;95(6):1461-70.
18. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2005;5(8):1934-41.
19. Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW, Paul LC, Bruijn JA, van Es LA. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation.* 27 mars 2004;77(6):868-73.
20. Traindl O, Längle F, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, et al. Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1993;8(2):173-6.
21. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs.* 2019;79(5):501-13.
22. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A Simple Test for the Diagnosis of Absorptive, Resorptive and Renal Hypercalciurias [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197503062921002>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197503062921002>
23. Rodriguez M, Ureña-Torres P, Pétavy F, Cooper K, Farouk M, Goodman WG. Calcium-Mediated Parathyroid Hormone Suppression to Assess Progression of Secondary Hyperparathyroidism During Treatment Among Incident Dialysis Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2013;98(2):618-25.
24. Xiang T, Wang Y, Lan T, Zhou L. Calcium-mediated parathyroid hormone suppression test in uraemic secondary hyperparathyroidism. *Nephrology.* 2021;26(2):164-9.
25. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int.* 1 août 1999;56(2):642-9.
26. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int.* 1 nov 1998;54(5):1704-13.
27. Vidal-Petiot E, Courbebaisse M, Livrozet M, Corrége G, Rusu T, Montravers F, et al. Comparison of 51Cr-EDTA and 99mTc-DTPA for glomerular filtration rate measurement. *J Nephrol.* 4 mars 2021;
28. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* mars 2013;33(2):191-203.
29. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary « Hyper-Phosphatoninism »? *Kidney Int.* oct 2006;70(8):1486-94.
30. Ureña-Torres PA, Vervloet M, Mazzaferro S, Oury F, Brandenburg V, Bover J, et al. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J.* 1 avr 2019;12(2):269-80.
31. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2014;25(6):1331-41.
32. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 8 avr 2015;1(1):e000014.
33. Cetani F, Picone A, Cerrai P, Vignali E, Borsari S, Pardi E, et al. Parathyroid Expression of Calcium-Sensing Receptor Protein and in Vivo Parathyroid Hormone-Ca²⁺ Set-Point in Patients with Primary Hyperparathyroidism¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2000;85(12):4789-94.

34. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín-Malo A, et al. Calcium-Sensing Receptor Expression and Parathyroid Hormone Secretion in Hyperplastic Parathyroid Glands from Humans. *J Am Soc Nephrol*. 1 juill 2005;16(7):2190-7.
35. Sakhaee K, Peterson R, Northcutt C, Pak CY. Critical appraisal of oral calcium load test for indirect assessment of intestinal calcium absorption. *Urology*. sept 1979;14(3):251-5.
36. Ramirez JA, Goodman WG, Gornbein J, Menezes C, Moulton L, Segre GV, et al. Direct in vivo comparison of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 1993;76(6):1489-94.
37. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennett WM. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int*. déc 1982;22(6):662-70.
38. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy N a. T. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. mars 2013;168(3):R45-53.
39. Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, et al. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery*. déc 2002;132(6):1075-83; discussion 1083-1085.
40. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM, Csomor PA, Spiegel DM, Evenepoel P, et al. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 janv 2021;36(1):160-9.
41. Malluche HH, Monier-Faugere M-C, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. janv 2010;6(1):32-40.
42. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 juill 2016;11(7):1282-96.
43. Cruz EAS, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB. Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. oct 2004;44(4):747-56.
44. Keronen S, Martola L, Finne P, Burton IS, Kröger H, Honkanen E. Changes in Bone Histomorphometry after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 juin 2019;14(6):894-903.
45. Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc*. déc 2007;39(10):3153-8.
46. Segaud N, Legroux I, Hazzan M, Noel C, Cortet B. Changes in bone mineral density after kidney transplantation: 2-year assessment of a French cohort. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2018;29(5):1165-75.
47. Tabibzadeh N, Chavarot N, Flamant M, Vidal-Petiot E. Biphosphonate Therapy, Risk of Fracture, and Sites of Bone Mineral Density Assessments in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2019;30(5):905.
48. Marques IDB, Araújo MJCLN, Graciolli FG, Reis LM dos, Pereira RMR, Alvarenga JC, et al. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 3 janv 2019;ASN.2018060656.
49. Frey S, Goronflot T, Kerleau C, Gourraud P-A, Caillard C, Hourmant M, et al. Parathyroidectomy or cinacalcet: Do we still not know the best option for graft function in kidney-transplanted patients? A meta-analysis. *Surgery*. 30 mars 2021;S0039-6060(21)00172-0.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Characteristics of the population

	overall population	hyperparathyroidism			p
		overall HPT	<40% PTH suppression	>40% PTH suppression	
n	657	471	290	144	
Age, years	49 [38 - 59]	49 [39 - 60]	52 [43 - 62]	43 [34 - 54]	<0.001
Male patients, n (%)	408 (62)	299 (63)	184 (63)	93 (65)	0.82
BMI, kg/m ²	24.4 [22.0 - 28.0]	28.8 [22.1 - 28.6]	24.9 [22.1 - 28.7]	24.1 [21.8 - 28.1]	0.19
Hypertension, n(%)	566 (86)	419 (89)	261 (90)	124 (86)	0.23
Diabetes, n (%)	151 (23)	119 (25)	74 (26)	30 (21)	0.28
Type of nephropathy, n (%)					0.55
Diabetic, n (%)	119 (18.1)	84 (18)	57 (20)	19 (13)	
Vascular, n (%)	92 (14.0)	73 (15)	54 (19)	14 (10)	
Glomerular, n(%)	169 (25.8)	126 (27)	69 (24)	46 (32)	
Tubulo-interstitial, n(%)	36 (5.5)	14 (3)	7 (2)	6 (4)	
Malformative, n(%)	46 (7.0)	33 (7)	19 (7)	13 (9)	
Polycystic kidney disease, n (%)	78 (11.9)	56 (12)	36 (12)	17 (12)	
Undetermined, n (%)	116 (17.7)	84 (18)	47 (16)	29 (20)	
Pre-transplantation characteristics					
Dialysis duration, Mo	36 [14 - 60]	41 [18 - 67]	44 [21 - 70]	35 [13 - 57]	0.004
Type of dialysis					0.58
Hemodialysis, n (%)	401 (88)	299 (63)	193 (88)	80 (86)	
Peritoneal dialysis, n (%)	28 (6)	21 (6)	13 (6)	8 (9)	
PD to HD, n (%)	25 (6)	19 (22)	13 (6)	19 (20)	
Calcimimetics during dialysis, n (%)	228 (38)	197 (46)	120 (45)	56 (44)	0.85
Parathyroidectomy during dialysis n (%)	49 (7)	31 (7)	23 (8)	6 (4)	0.14
Transplantation characteristics					
Deceased donor, n (%)	420 (84)	307 (86)	207 (91)	79 (80)	0.002
Cold Ischemia duration, hours	14 [11-19]	15 [11.5-19]	14.8 [11-19]	15 [12-22.2]	0.10
More than 3 HLA mismatches, n (%)	298 (60)	212 (61)	132 (59)	62 (62)	0.63
Delayed graft function, n (%)	139 (28)	98 (28)	69 (31)	23 (23)	0.14
Rejection, n (%)	32 (6)	23 (7)	15 (7)	6 (6)	0.80
M3 Treatments					
Native vitamine D supplementation, n (%)	86 (13.1)	63 (13)	38 (13)	19 (13)	0.73
Active vitamin D analogs, n (%)	99 (15.1)	62 (13)	35 (12)	25 (17)	0.13
Calcimimetics, n (%)	27 (4.1)	25 (5)	16 (5)	7 (5)	0.77
Corticosteroids, n (%)	401 (61)	301 (64)	173 (59)	100 (69)	0.047
mGFR, ml/min/1,73m ²	49.3 [39.4 - 59.5]	48.2 [38.7 - 58.7]	46.6 [37.2 - 57.4]	51.1 [42.2 - 60.3]	0.01
M3 Biological parameters					
Pre-PTH suppression test ionized calcium, mmol/l	1.26 [1.22 - 1.31]	1.28 [1.23 - 1.32]	1.29 [1.23 - 1.34]	1.27 [1.23 - 1.31]	0.02
Post-PTH suppression test ionized calcium, mmol/l	1.27 [1.23 - 1.32]	1.28 [1.23 - 1.33]	1.27 [1.22 - 1.33]	1.28 [1.25 - 1.33]	0.14

Pre-PTH suppression test PTH, pg/ml	85 [55 - 130]	108 [80 - 156]	104 [75 - 150]	110 [84 - 158]	0.14
Post-PTH suppression test PTH, pg/ml	55 [36 - 90]	71 [48 - 105]	86 [62 - 126]	49 [40 - 71]	<0.001
PTH suppression, %	31 [16 - 45]	31 [17 - 47]	21 [11 - 31]	52 [47 - 61]	<0.001
pre-post Ucalcium/Ucreatinin variation, mmol/mmol	0.2 [0.11-0.34]	0.3 [0.14 - 0.6]	0.28 [0.1 - 0.58]	0.3 [0.17 - 0.65]	0.2
25(OH)D3, ng/ml	22.8 [14.9 - 30.9]	22.0 [14.4 - 29.8]	22.7 [12.7 - 30]	22.7 [16.7 - 29.4]	0.12
Calcitriol, pg/ml	50 [40 - 69]	52 [39 - 71]	50 [36 - 69]	58 [43 - 79]	0.01
24-hour calciuria, mmol/24h	2 [1.1 - 3.4]	1.9 [1.1 - 3.3]	2 [1.1 - 3.6]	1.9 [1.1 - 3.1]	0.43
Fractional excretion of calcium, %	0.6 [0.4 - 1.1]	0.6 [0.3 - 1.1]	0.6 [0.3 - 1.2]	0.5 [0.3 - 1]	0.19
Phosphatemia, mmol/l	0.9 [0.8 - 1.1]	1 [0.8 - 1.1]	0.96 [0.76 - 1.22]	1.05 [0.87 - 1.14]	0.82
Tubular reabsorption of phosphate, %	76 [66 - 83]	74 [62 - 81]	74 [64 - 82]	73 [62 - 81]	0.35
Bone ALP, ng/ml	21 [13 - 34]	23 [15-67]	24 [15 - 37]	22.1 [13 - 36]	0.17
Osteocalcine, ng/ml	23 [14 - 38]	25 [15 - 42]	27 [16 - 46]	20 [15 - 34]	0.02
Trap5b, U/l	3.9 [3-5.3]	4.1 [3 - 5.5]	4.2 [3 - 5.5]	3.9 [3.2 - 5.3]	0.89
Crosslaps, ng/ml	0.8 [0.5-1.4]	0.6 [0.5 - 0.7]	0.9 [0.5 - 1.6]	0.9 [0.6 - 1.5]	0.72
Urine deoxypyridinoline, mmol/mmol	4.8 [3.5-7.1]	4.9 [3.6 - 7.1]	5.3 [4.1 - 7.7]	4.3 [3.1 - 5.9]	<0.001
M3 Bone mineral densities					
Radial BMD, g/cm ²	0.64 [0.55 - 0.72]	0.64 [0.54-0.71]	0.63 [0.55 - 0.71]	0.67 [0.54 - 0.74]	0.07
Vertebral BMD, g/cm ²	1.11 [0.98 - 1.24]	1.09 [0.98 - 1.28]	1.08 [0.97 - 1.23]	1.13 [0.99 - 1.25]	0.35
Femoral BMD, g/cm ²	0.93 [0.82 - 1.06]	0.92 [0.82 - 1.04]	0.91 [0.82 - 1.03]	0.97 [0.84 - 1.08]	0.06

Quantitative variables are represented in median [quartile 1 – quartile 3]. Statistical comparisons were performed between patients with hyperparathyroidism and a PTH suppression rate $\geq 40\%$ and those with hyperparathyroidism and a PTH suppression rate $< 40\%$. Significant p-values are represented in bold. BMI: body mass index, Mo: months, PD: peritoneal dialysis, HD: hemodialysis, mGFR: measured glomerular filtration rate, ALP: alkaline phosphatase, BMD: bone mineral density.

Table 2. Multivariable analysis of the determinants of PTH suppression rate at 3 months

Variable	Adjusted beta coefficients (95% CI)	p-value
Age	-0.35 (-0.47; -0.22)	<0.001
Corticosteroids	7.37 (3.69; 11.04)	<0.001
Dialysis duration	-0.09 (-0.14; -0.05)	<0.001
Serum PTH	0.03 (0.01; 0.05)	0.001
Serum osteocalcin	-0.05 (-0.09; -0.02)	0.005
Serum calcitrol	0.09 (0.03; 0.15)	0.006
Urine deoxypyridinoline	-0.55 (-1.07; -0.03)	0.04

Other variables included in the model: gender, body mass index, hypertension, diabetes, type of nephropathy, calcimimetics during dialysis, parathyroidectomy during dialysis, donor type, cold ischemia duration, delayed graft function, M3 parameters: treatment with native vitamin D, treatment with active vitamin D analogs, treatment with calcimimetics, mGFR, ionized calcium, serum 25(OH)D₃, serum bone ALP.

Table 3. Multivariable analysis of the factors at 3 months post-transplantation associated with PTH levels at one year

Variable	Adjusted beta coefficients (95% CI)	p-value
Age	0.34 (0.02; 0.66)	0.04
Corticosteroids	10.35 (1.91; 18.8)	0.02
Dialysis duration	0.12 (0.01; 0.23)	0.03
M3 Serum PTH	0.52 (0.47; 0.56)	<0.001
M3 PTH suppression percentage	-0.4 (-0.58; -0.21)	<0.001
M3 mGFR	-0.44 (-0.72; -0.16)	0.002
M3 calcimetic prescription	-23.45 (-43.74; -3.16)	0.02

Other variables included in the model: gender, body mass index, hypertension, diabetes, type of nephropathy, calcimimetics during dialysis, parathyroidectomy during dialysis, donor type, more than 3 HLA mismatches, cold ischemia duration, delayed graft function, M3 parameters: treatment with native vitamin D, treatment with active vitamin D analogs, ionized calcium, serum 25(OH)D₃, serum calcitriol.

FIGURE LEGENDS.

Figure 1. Calcium-PTH relationship at 3 and 12 months after kidney transplantation.

Mean (SEM) PTH by mean (SEM) ionized calcium (before and after oral calcium load) in the overall study population, in patients with hyperparathyroidism, and within patients with hyperparathyroidism, in the group with a PTH suppression rate $\geq 40\%$ and in the group with a PTH suppression rate $< 40\%$, at 3 (M3, blue) and 12 (M12, purple) months following kidney transplantation

Figure 2. Evolution of parameters and treatment patterns according to PTH suppression rate.

Mean (SEM) levels of parameters according to PTH suppression \geq (blue) or $< 40\%$ (purple) at 3 (M3) and 12 (M12) months following kidney transplantation. Regarding bone mineral densities (BMD), dashed lines represent the group with $\geq 40\%$ PTH suppression, and solid lines the group with $< 40\%$ PTH suppression. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. mGFR: measured glomerular filtration rate, BMD: bone mineral density, PTH sup: PTH suppression, VDR: vitamin D receptor.

Figure 1. Calcium-PTH relationship at 3 and 12 months after kidney transplantation.

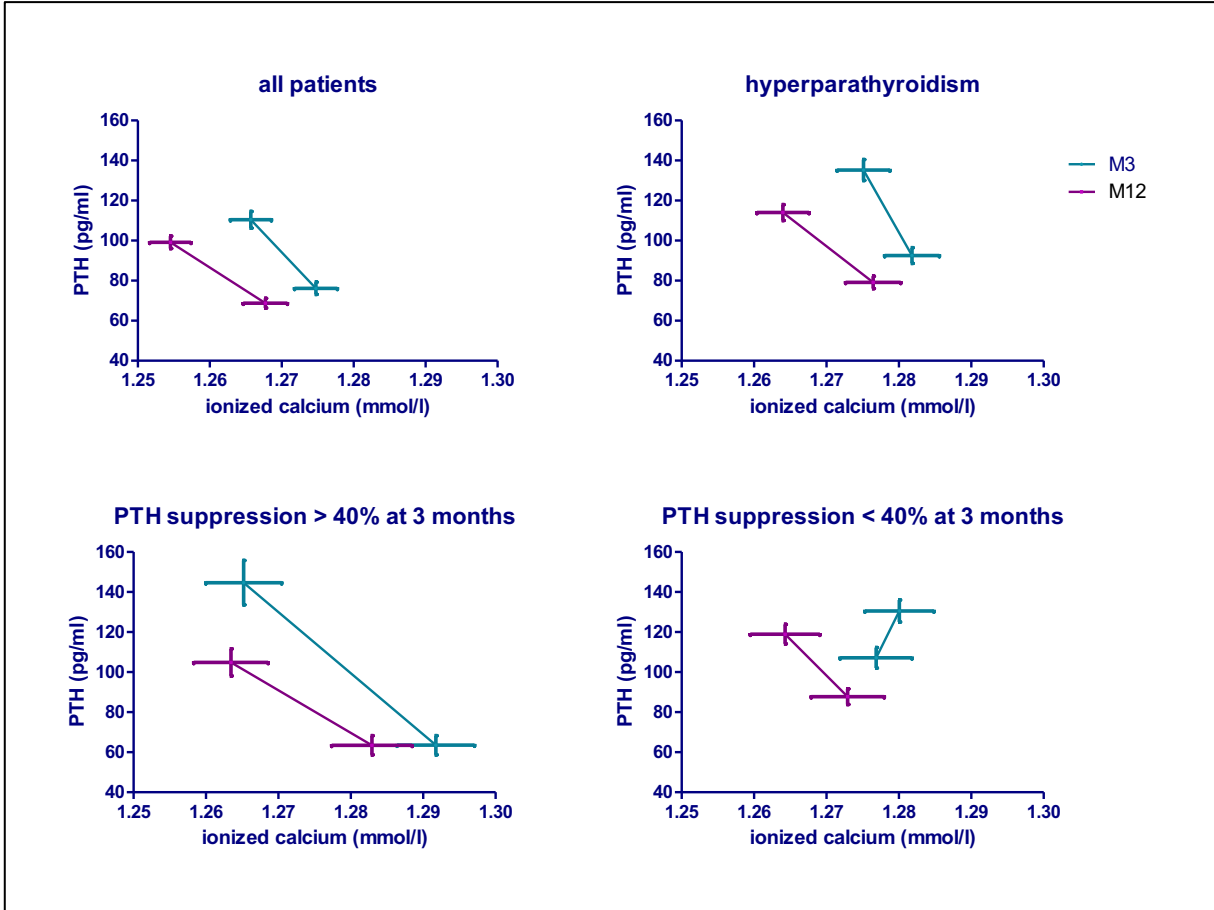
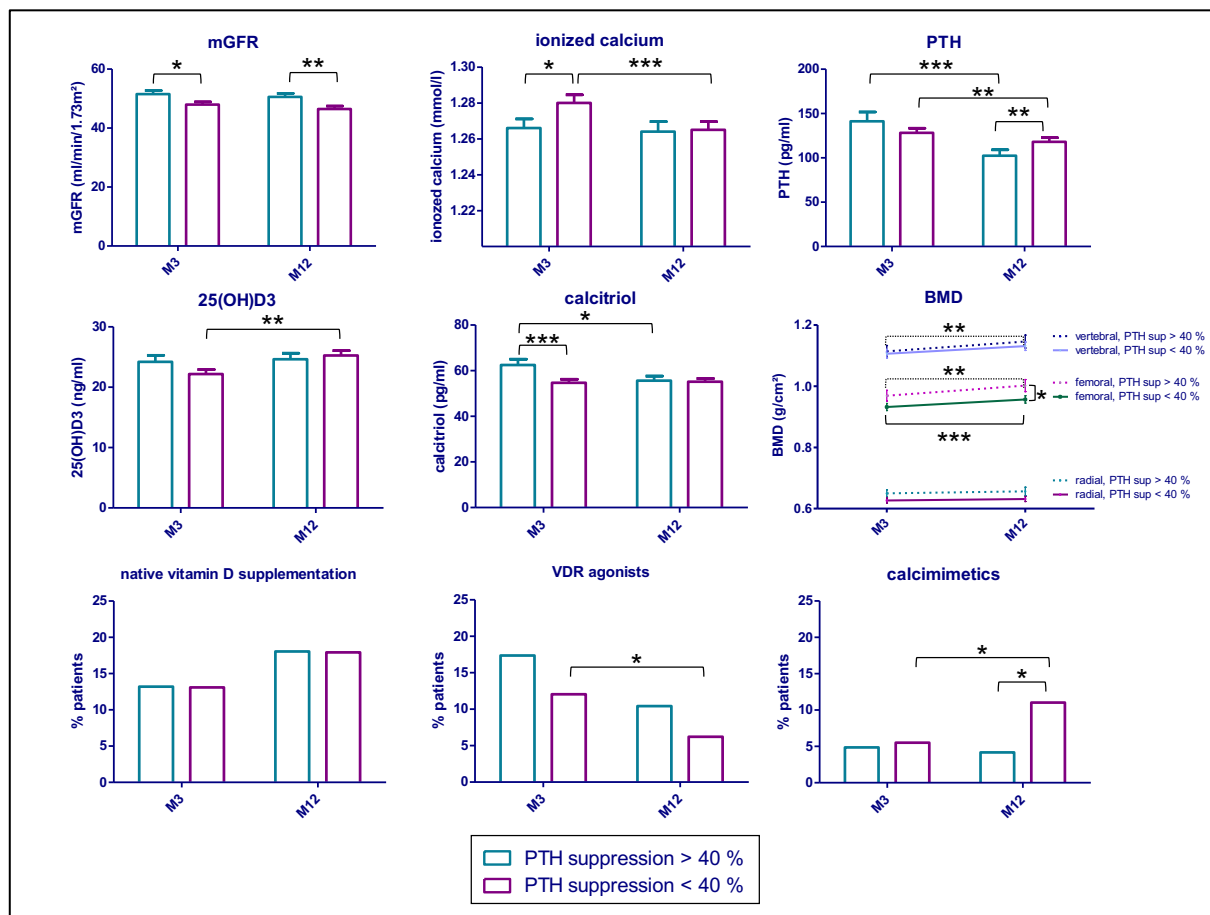


Figure 2. Evolution of parameters and treatment patterns according to PTH suppression rate.



CONCLUSION

Le taux de suppression de la PTH après charge calcique orale à 3 mois d'une transplantation rénale était associé à un niveau de PTH inférieur à 12 mois, suggérant qu'il peut prédire la persistance d'une hyperparathyroïdie un an après la transplantation.


Les taux de calcitriol à 3 mois étaient associés à une suppression accrue de la PTH, et l'utilisation de calcimimétiques était associée à un taux de PTH inférieur à un an, indépendamment des facteurs de confusion potentiels.

Ces résultats pourraient apporter une meilleure prise en charge de l'hyperparathyroïdie post-transplantation et donner un aperçu des futures études interventionnelles évaluant un traitement plus actif chez ces patients.

Le Doyen de l'UFR de Médecine



Le Président du Jury

AE Heng 
CHU Clermont-Ferrand
Hôpital Gabriel Montpied
Consultation Néphrologie
Professeur Anne Elisabeth HENG
Chef de service - RPPS 1003171153

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

FREINATION DE LA PTH MÉDIÉE PAR LA CHARGE CALCIQUE ORALE CHEZ LE TRANSPLANTÉ RÉNAL : IMPACT PRONOSTIQUE SUR LES NIVEAUX DE PTH ULTÉRIEURS

Résumé :

CONTEXTE L'hyperparathyroïdie post-transplantation est fréquente et associée à un certain nombre de complications. Cependant, nous manquons de preuve suffisante pour une prise en charge adaptée. L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur diagnostique et pronostique de la freination de la PTH médiée par la charge calcique orale dans la première année suivant la transplantation rénale.

METHODE 657 patients transplantés rénaux ont été explorés de manière prospective à 3 (M3) et 12 (M12) mois après transplantation rénale avec un test de charge calcique orale, une mesure du DFG, des marqueurs du remodelage osseux et une absorptiométrie biphotonique à rayons X.

RESULTATS 471 (71%) patients présentaient une hyperparathyroïdie à M3. Les facteurs associés à une freination de la PTH médiée par le calcium étaient la PTH ($\beta=0.03$, IC95% (0.01 ; 0.05), $p=0.001$), le calcitriol ($\beta=0.09$, IC95% (0.03 ; 0.15), $p=0.006$) et l'utilisation de corticoïdes ($\beta=7.37$, IC95% (3.69 ; 11.04), $p<0.001$). Alors que les taux de PTH ne différaient pas entre les 2 groupes à M3, ils étaient significativement plus élevés dans le groupe dont la freination était $< 40\%$ à M12 (99 [67-147] versus 81 [62-116] pg/ml, $p=0.004$) malgré une prescription plus élevée de calcimimétiques (11% versus 4%, $p=0.02$). La densité minérale osseuse (DMO) fémorale, et non les DMO radiale et vertébrale, était significativement plus faible dans le groupe avec freination $< 40\%$ à M12 (0,94 [0,84-1,06] versus 0,99 [0,88-1,12] g/cm², $p=0,04$). Un taux de freination plus élevé et l'utilisation de calcimimétiques à M3 étaient corrélés à des taux de PTH plus faibles à M12 (respectivement $\beta -0,4$ (-0,58 ; -0,21), $p<0,001$ et $\beta -23,45$ (-43,74 ; -3,16), $p=0,02$), indépendamment du niveau de PTH ou du mGFR parmi les facteurs de confusion potentiels.

CONCLUSION Le taux de suppression de la PTH après charge calcique orale à 3 mois d'une transplantation rénale était associé à un niveau de PTH inférieur à 12 mois, suggérant qu'il peut prédire la persistance d'une hyperparathyroïdie un an après la transplantation.

Mots-clés :

- transplantation rénale
- hyperparathyroïdie
- charge calcique

- freination de la PTH
- TMO-MRC