

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N° 2020-103

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

CHIRURGIE DIGESTIVE ET ENDOCRINIENNE

par

Samuel FREY

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020

**EFFETS DE LA PARATHYROÏDECTOMIE ET DU CINACALCET SUR LA
FONCTION DU TRANSPLANT DANS L'HYPERPARATHYROÏDIE TERTIAIRE
CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL**

Président : Monsieur le Professeur Éric MIRALLIÉ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Lucile FIGUERES

Composition du jury : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Monsieur le Professeur Guillaume MEURETTE

Madame le Docteur Claire BLANCHARD

Abréviations

CaSR : Calcium sensing receptor

HPT : Hyperparathyroïdie

PTH : Parathormone

PTX : Parathyroïdectomie

Table des matières

I - INTRODUCTION	4
1- Homéostasie du calcium et parathormone.....	4
2 – Hyperparathyroïdie chez le patient insuffisant rénal.....	5
2.1 – Hyperparathyroïdies secondaires et tertiaires.....	5
2.2 – Hyperparathyroïdie tertiaire chez le patient transplanté rénal.....	6
2.3 – Conséquences de l’hyperparathyroïdie tertiaire.....	7
3- Prise en charge chirurgicale de l’hyperparathyroïdie tertiaire	7
3.1 – Généralités	7
3.2 - Indications	8
3.3 – Techniques de parathyroïdectomie dans l’hyperparathyroïdie tertiaire.....	9
3.4 - Complications.....	10
4 – Prise en charge médicale de l’hyperparathyroïdie tertiaire.....	10
5 – Parathyroïdectomie, cinacalcet et fonction du transplant rénal	12
II - OBJECTIF.....	14
III - Article n°1 : Parathyroidectomy versus cinacalcet: do we still not know the best option for graft function in kidney-transplanted patients? A meta-analysis.....	15
IV - Article n°2 : Impact of parathyroidectomy on kidney transplant function in tertiary hyperparathyroidism: a comparative study.....	34
V - DISCUSSION.....	55
VI - CONCLUSION.....	60
VII - BIBLIOGRAPHIE	61
VIII - ANNEXES	68

I - INTRODUCTION

1- Homéostasie du calcium et parathormone

Le calcium est un cation essentiellement extracellulaire, indispensable à la réalisation de nombreux processus physiologiques, parmi lesquels la minéralisation osseuse, la signalisation intracellulaire, la coagulation et la contraction musculaire. Le maintien d'une calcémie normale (comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L) est le résultat de transferts de calcium entre son site d'absorption (le tube digestif), de stockage (l'os) et d'élimination (le rein).

Les glandes parathyroïdes, habituellement au nombre de 4, situées anatomiquement en arrière de la glande thyroïde, jouent un rôle déterminant dans la régulation de la calcémie. Leur principale fonction est la sécrétion d'une hormone augmentant la calcémie et luttant contre l'hypocalcémie, la PTH, sous sa forme complète (dite intacte, composée de 84 acides aminés) de manière intermittente. La sécrétion de PTH est négativement régulée par la calcémie par l'intermédiaire du calcium sensing receptor (CaSR), récepteur transmembranaire exprimé en particulier par les cellules parathyroïdiennes (1,2). La diminution de la stimulation du récepteur suite à une baisse de la calcémie peut de plus entraîner, lorsqu'elle est prolongée, une prolifération cellulaire parathyroïdienne (3). La sécrétion de PTH et la prolifération cellulaire parathyroïdienne sont également stimulées par l'hyperphosphatémie (via l'inhibition du CaSR) (3,4). Par activation de la 1-alpha hydroxylase, la PTH stimule l'hydroxylation de la 25-OH vitamine D en 1,25(OH)₂ vitamine D (ou calcitriol), forme active de la vitamine D, deuxième hormone régulant positivement la calcémie en activant son récepteur nucléaire. La diminution de la concentration de calcitriol stimule de plus la sécrétion de PTH et la prolifération cellulaire parathyroïdienne (3). La **Figure 1** résume, de manière schématique, la régulation de la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes.

Les effets de la PTH sur l'augmentation de la calcémie dépendent de ses actions sur les sites d'absorption, de stockage et d'élimination du calcium. La PTH stimule la formation osseuse lorsqu'elle est sécrétée de manière intermittente et en petite quantité. Cependant, une exposition prolongée à

une concentration de PTH élevée, en réponse à une hypocalcémie ou de manière pathologique, entraîne une augmentation de la résorption osseuse libérant ainsi le calcium stocké permettant l'élévation de la calcémie (5,6). Au niveau du rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium, conjointement avec le calcitriol qui potentialise ses effets, essentiellement dans la branche ascendante de l'anse de Henlé et le tube contourné distal (7,8). Enfin, Elle stimule l'absorption intestinale de calcium principalement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal de manière indirecte via l'effet du calcitriol (9). Les mécanismes mis en jeu dans la régulation de la calcémie par la PTH sont résumés dans **la Figure 2**.

2 – Hyperparathyroïdie chez le patient insuffisant rénal

2.1 – Hyperparathyroïdies secondaires et tertiaires

L'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire concerne environ 90% des patients présentant une insuffisance rénale chronique terminale et débutant une dialyse (10,11). Elle s'associe à une morbidité cardiovasculaire et à une diminution de la densité minérale osseuse par stimulation chronique de la résorption osseuse (12). Chez l'insuffisant rénal, cette condition résulte en particulier d'une hyperphosphatémie par insuffisance d'élimination des phosphates secondaire à la diminution de la filtration glomérulaire, de la diminution de l'activité de la 1-alpha hydroxylase rénale (donc de la concentration de calcitriol) ainsi que d'une diminution de la sensibilité de l'os à la PTH (13). Ces facteurs peuvent provoquer une hypocalcémie chronique et ainsi augmenter la concentration sérique de PTH et entraîner une prolifération cellulaire polyclonale conduisant à une hyperplasie parathyroïdienne (3). L'HPT secondaire est caractérisée sur le plan biologique par une calcémie basse et une concentration de PTH élevée. On observe de plus au sein de ces glandes hyperplasiées une diminution de l'expression du CaSR, interrompant le contrôle normal de la régulation de sécrétion de PTH qui est alors produite de manière prolongée (14).

Après une période de stimulation prolongée (et donc d'HPT secondaire), on peut observer une autonomisation des glandes parathyroïde vis à vis des systèmes habituels de régulation de la calcémie. Cet état, appelé HPT tertiaire, s'observe chez les patients transplantés rénaux et les patients dialysés chroniques, ou plus rarement dans des cas de malabsorptions majeures (15). Contrairement à l'HPT secondaire où la PTH est sécrétée de façon appropriée en réponse notamment à une hypocalcémie, on observe dans l'HPT tertiaire une sécrétion de PTH indépendante de la calcémie. Le diagnostic d'HPT tertiaire implique donc une calcémie normale ou élevée, en regard d'une PTH élevée ou inadaptée, après un délai de 6 à 12 mois après transplantation rénale (16). Sur le plan histologique, elle est le plus souvent le résultat d'une hyperplasie parathyroïdienne nodulaire, traduisant une prolifération monoclonale au sein de l'hyperplasie polyclonale diffuse observée dans l'HPT secondaire, voire d'un authentique adénome parathyroïdien (exceptionnellement d'un carcinome) (17). Le mécanisme central à l'origine de l'apparition de l'HPT tertiaire serait la diminution de l'expression du CaSR (17). Les étapes conduisant au développement de HPT tertiaire sont résumées dans la **Figure 3**.

2.2 – Hyperparathyroïdie tertiaire chez le patient transplanté rénal

Bien que les anomalies à l'origine de l'HPT secondaire soient théoriquement corrigées par la transplantation rénale suite à la restauration du débit de filtration glomérulaire et de la normalisation de la synthèse de calcitriol (18), une HPT tertiaire est présente chez 25 à 50% des patients transplantés rénaux à 1 an (19) et 17% à 4 ans (20).

Habituellement, après transplantation rénale, la sécrétion de PTH diminue progressivement : une décroissance de 50% est observée 3 à 6 mois après transplantation (20), suivie d'une réduction plus progressive (21,22), traduisant la régression lente de l'hyperplasie parathyroïdienne (en rapport avec une durée de vie de l'ordre de 20 ans des cellules parathyroïdiennes (23)). Cependant, dans l'HPT tertiaire, une concentration élevée de PTH est toujours observée 6 mois à 1 an après la transplantation (16). Une insuffisance rénale chronique prolongée et une durée de dialyse longue en sont des facteurs de risque majeurs (22).

2.3 – Conséquences de l’hyperparathyroïdie tertiaire

L’hypercalcémie qui accompagne l’HPT tertiaire est habituellement modérée. Les symptômes et complications classiques de l’HPT tertiaire sont ceux de l’hypercalcémie : douleurs abdominales, faiblesse musculaire, maladie lithiasique rénale, retentissement neuropsychologique (perte de mémoire, anxiété, irritabilité) (13). Les patients avec une HPT tertiaire ont une altération de leur qualité de vie (24). Plus rarement, ces patients présentent des épisodes d’hypercalcémie majeure avec un risque de troubles du rythme cardiaque, de nécrose tubulaire aiguë et de calciphylaxie, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme (25).

Sur le plan osseux, cet état d’HPT persistante s’accompagne d’une résorption osseuse accrue, majorant le risque d’ostéoporose et de fractures (26–28). Cette altération de la masse osseuse était associée à une augmentation de la mortalité (6,3 versus 2,2% par an respectivement, $p < 0.05$) chez des hommes et des femmes transplantés rénaux (26), potentiellement corrélée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire accrue (29). Exceptionnellement, l’HPT tertiaire peut s’accompagner de la formation de tumeurs brunes qui sont des tumeurs osseuses bénignes habituellement de localisation mandibulaire (30).

Une calcémie et une concentration de PTH élevées ont également été identifiées comme des facteurs majeurs concourant à la genèse d’une néphropathie cristalline (cristaux calciques précipitant dans la lumière des tubules) (31), pouvant entraîner une détérioration de la fonction du transplant (32).

3- Prise en charge chirurgicale de l’hyperparathyroïdie tertiaire

3.1 – Généralités

La parathyroïdectomie (PTX), réalisée chez 0.5 à 5.6% des patients transplantés rénaux, est le seul traitement curatif et validé de l’HPT tertiaire (29). Le taux de rémission (obtention d’une calcémie et d’une concentration de PTH sérique normales) est supérieur à 90 % (33). Il a été montré que la PTX

s'accompagne d'une diminution des symptômes de l'hypercalcémie (34), d'une amélioration globale de la qualité de vie (24) et d'une augmentation de la densité minérale osseuse (35,36) chez les patients transplantés. Le taux de récurrence après chirurgie est faible, de l'ordre de 7 % (37).

3.2 - Indications

Malgré les bénéfices connus de la PTX dans cette pathologie, en l'absence de recommandations, les indications chirurgicales de l'HPT tertiaire ne sont pas consensuelles.

L'hypercalcémie supérieure à 2,8 voire 3 mmol/L reste une indication classique à la réalisation rapide d'une PTX en particulier du fait du risque de nécrose tubulaire aiguë, pouvant notamment mettre en danger la fonction du greffon à court terme ou engager le pronostic vital (38–42). La persistance d'une calcémie élevée (variable selon les études, supérieure à au moins 2,5 mmol/L), symptomatique ou non, est considérée comme un critère nécessaire pour discuter la réalisation d'une PTX (38,40,43). La valeur de la concentration de PTH sérique seule conduit certains auteurs à la chirurgie (22,44,45), cependant la pratique reste minoritaire (15).

Les indications chirurgicales les plus fréquentes sont les calculs rénaux à répétition, les arthralgies et myalgies, la néphrocalcinose, le prurit invalidant, la calciphylaxie et l'ostéoporose (fracturaire ou non) (15). Les troubles cognitifs liés à l'hypercalcémie (asthénie, anxiété, irritabilité) pourraient être une indication chirurgicale pour certains auteurs (38). De plus, le poids de la glande estimé par l'examen échographique, lorsqu'il est supérieur à 500 mg, indique la présence de nodules d'hyperplasie dont les chances de régression après transplantation seraient moindres (46), et pourrait participer à la discussion chirurgicale (22).

Enfin, à ce jour, la majorité des patients qui bénéficient d'une prise en charge chirurgicale sont adressés au chirurgien après échec (persistance d'une HPT tertiaire symptomatique ou non), mauvaise tolérance ou contre-indication à un traitement calcimimétique (47).

3.3 – Techniques de parathyroïdectomie dans l'hyperparathyroïdie tertiaire

Classiquement, l'HPT tertiaire est due à une hyperplasie nodulaire d'au moins 4 glandes parathyroïdes, voire de glandes surnuméraires dont la présence est notée dans 30% des cas (48). Cette observation est à la base du rationnel conduisant à la nécessité d'une exploration cervicale bilatérale per-opératoire et à la réalisation d'une résection étendue de tissu parathyroïdien.

La première approche est une PTX totale (des 4 glandes et d'éventuelles glandes surnuméraires) avec auto-transplantation de parathyroïde dans l'avant-bras ou le muscle sterno-cléido-mastoïdien (40,41). Le transplant réimplanté est alors habituellement la moitié de la glande qui apparaît la plus normale (37). Cependant il existe un risque de récurrence sur la glande transplantée, qui peut imposer une voire plusieurs ré-opérations sur le site de réimplantation (49).

La seconde approche, plus pratiquée mais aussi moins standardisée, est une PTX subtotalaire (41,50–53). Elle peut être définie comme l'exérèse complète de 3 glandes et de la moitié de la quatrième (54). Certains auteurs choisissent de laisser en place un reliquat de taille variable (entre un tiers, une moitié (52) voire la totalité d'une glande normale (53)), ou d'un poids estimé défini (par exemple 40-50 mg) (55).

Parfois, l'HPT tertiaire est due à un adénome unique (un tiers des cas) ou à une hyperplasie ne touchant pas les 4 glandes (56), ce qui peut rendre licite la résection uniquement de la ou des glandes concernées en fonction des constatations chirurgicales (50,51). Elles peuvent être guidées par des examens d'imageries de localisation pré-opératoires (habituellement l'échographie (57)), qui ne sont pas réalisées à titre systématique, ou par le dosage per-opératoire de la PTH (58). Le succès rapporté par certaines études, basé sur l'obtention d'une calcémie normale et la résolution des symptômes, est supérieur à 90% (22). Dans tous les cas, il est certain qu'une résection limitée impose d'avoir vu en per-opératoire les 4 glandes parathyroïdes, dans le cas contraire il est impossible d'éliminer une hyperplasie qui entrainerait une récurrence certaine.

Peu d'études ont comparé les trois approches (PTX totale, subtotale et conservatrice) dans l'HPT tertiaire. Le taux de récurrence serait identique entre la PTX totale et subtotale (59), cependant il serait plus élevé en cas d'approche conservatrice si on considère uniquement le taux de PTH sérique (60). La rapidité de la diminution de la calcémie est corrélée à l'étendue de la résection parathyroïdienne, cependant il ne semble pas y avoir de différence de calcémie 12 mois après chirurgie dans les trois techniques (39). Il semblerait néanmoins que la fonction du transplant rénal soit plus altérée en cas de PTX totale, sans que la physiopathologie claire ne soit identifiée (41). Il n'existe pas de recommandations quant au choix de la procédure à réaliser dans l'HPT tertiaire. Les trois procédures sont résumées de manière schématique dans la **Figure 4**.

3.4 - Complications

Les complications de la chirurgie pour HPT tertiaire sont rares. Du fait de l'exploration bilatérale et de la résection étendue de tissu parathyroïdien, elles sont dominées par l'hypocalcémie, habituellement transitoire, qui est plus fréquente après résections étendues (41). L'incidence d'hypocalcémies transitoires se situerait entre 15 et 30% toutes techniques confondues (49), nécessitant une prise en charge en réanimation dans 2.5 % des cas (37). La cryopréservation du tissu parathyroïdien est recommandée après PTX totale ou subtotale, avec nécessité de réimplantation secondaire chez 7% des patients (49).

Une étude de 2018 mettait en évidence un taux faible de paralysies récurrentielles (2.4%), toutes transitoires, d'hématomes et d'infections de cicatrices (1.8%) (37). La mortalité après PTX pour HPT tertiaire est quasi-nulle.

4 – Prise en charge médicale de l'hyperparathyroïdie tertiaire

Si la PTX apparaît comme un traitement efficace de l'HPT tertiaire, associé à un faible taux de complications néanmoins sévères, elle est aujourd'hui largement supplantée par l'utilisation de

traitements calcimimétiques. Les molécules appartenant à cette classe, dont la principale utilisée chez l'Homme est le cinacalcet, sont des régulateurs allostériques positifs du CaSR (61).

Le cinacalcet, utilisé hors A.M.M chez les patients transplantés rénaux depuis 2004, est indiqué pour le traitement de l'HPT secondaire (62).

Le cinacalcet est habituellement prescrit initialement à la posologie de 30 mg par jour, puis la dose est ajustée en fonction de la calcémie (jusqu'à 180 mg). La majorité des patients transplantés développant une HPT tertiaire sont traités par cinacalcet au moment de la transplantation, puisqu'ils présentaient pour la plupart une HPT secondaire sévère. Il a été montré que sa poursuite après transplantation permettait de maintenir la normocalcémie (63), son arrêt entraînant un rebond de la calcémie chez au moins 50% des patients (64).

Les effets positifs du cinacalcet dans l'HPT tertiaire sur la baisse de la calcémie et de la PTH ont été mis en évidence par plusieurs équipes (65,66). La baisse de la calcémie et de la PTH s'observait dès le premier mois de traitement (baisse de 9% et 23% respectivement) et était maintenue sur le long terme (3 ans) dans une étude de 2014 (66). On estime que l'introduction du cinacalcet chez les patients transplantés a repoussé le délai moyen de réalisation d'une PTX de 27 à 49 mois chez les patients présentant une HPT tertiaire (67).

Cependant, bien que le CaSR soit présent dans l'os, où il inhibe la résorption osseuse, le traitement par cinacalcet chez ces patients n'améliore pas la densité minérale osseuse (68,69). Les essais concernant l'HPT secondaire chez les patients dialysés soulignent le fait que le cinacalcet ne diminue pas la morbidité cardiovasculaire ni la mortalité globale (70). Cependant ce dernier point n'a pas été étudié chez les patients transplantés.

Peu d'études ont comparé les effets du cinacalcet et de la PTX. La seule étude prospective randomisée, comparant 15 patients opérés et 15 patients sous cinacalcet, montre une supériorité de la PTX sur la normalisation de la calcémie (100% de patients normocalcémiques après PTX contre 67% sous cinacalcet) (53). Une étude rétrospective récente comparant 30 patients opérés et 64 patients sous cinacalcet rapporte des résultats similaires (71).

Enfin, il est important de noter que les effets secondaires fréquents du cinacalcet sont les nausées, les vomissements et les diarrhées (72), présents chez environ la moitié des patients (70). Ces effets secondaires peuvent conduire à une inobservance et à l'arrêt du traitement pour 6 à 30% des patients (71,72). Les nouvelles formes intraveineuses de calcimimétiques (ételcalcetide) limitent le risque d'inobservance mais ont les mêmes effets indésirables digestifs pouvant altérer la qualité de vie des patients. Le cinacalcet augmente par ailleurs l'excrétion de calcium dans les urines (la stimulation du CaSR présent dans la branche large de l'anse de Henle inhibant la réabsorption tubulaire du calcium) (73), avec un risque théorique de majoration du risque de néphropathie cristalline.

5 – Parathyroïdectomie, cinacalcet et fonction du transplant rénal

L'HPT tertiaire s'accompagne d'un risque d'altération de la fonction du transplant rénal (32). Cependant, les effets du traitement chirurgical et médical de l'HPT tertiaire sur la fonction du transplant rénal sont controversés.

En 1997, Rostaing et al. ont mis en évidence une altération de la fonction du transplant 3 mois après PTX (74). Depuis, cette observation a été confortée par plusieurs études qui ont rapporté une diminution permanente (41,51,75) ou transitoire (50,76–79) de la fonction du transplant, avec une durée moyenne de suivi comprise entre 3 mois et 5 ans. Des études récentes trouvent au contraire une amélioration de la survie du transplant chez les patients opérés (80). Des discordances similaires ont été observées sous traitement calcimimétique, certaines études montrant une altération (81), une amélioration (68) ou une absence de modification de la fonction du transplant (64,82–84).

La qualité méthodologique de ces études est affaiblie par le manque de comparaison avec un groupe contrôle adéquat, voir l'absence de groupe contrôle (41,50,85,86). Lorsqu'il est présent, ce groupe contrôle est constitué de patients transplantés sans HPT tertiaire (51,75,77,79,87), ne prenant pas en compte les effets de cette pathologie sur le transplant. Les résultats de ces études sont de plus limités par un manque de puissance dû à de faibles effectifs, ce qui peut expliquer leur variabilité.

II - OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'évaluer dans l'HPT tertiaire l'évolution de la fonction du transplant rénal après chirurgie parathyroïdienne et/ou traitement par cinacalcet.

Pour cela, nous avons dans un premier temps réalisé une méta-analyse des données actuelles de la littérature concernant l'évolution de la fonction du transplant rénal après PTX et sous cinacalcet, afin de diminuer les effets du manque de puissance des études disponibles.

⇒ Les résultats de cette étude constituent l'article 1 intitulé « *Parathyroidectomy versus cinacalcet: do we still not know the best option for graft function in kidney-transplanted patients? A meta-analysis* » (Frey S. et al. pages 17 a 36 du manuscrit).

Dans un second temps, nous avons étudié les effets de la PTX sur la fonction du transplant chez des patients déjà traités par cinacalcet suivis au CHU de Nantes, en comparaison d'un traitement par cinacalcet seul et d'un groupe de patients présentant une HPT tertiaire non traitée.

⇒ Les résultats de cette étude constituent l'article 2 intitulé « *Impact of parathyroidectomy on kidney transplant function in tertiary hyperparathyroidism: a comparative study* » (Frey S. et al., pages 37 a 58 du manuscrit).

III - Article n°1

Parathyroidectomy versus cinacalcet: do we still not know the best option for graft function in kidney-transplanted patients? A meta-analysis

Samuel Frey, Thomas Goronflot, Clarisse Kerleau, Pierre-Antoine Gourraud, Cécile Caillard, Maryvonne Hourmant, Éric Mirallié, Lucile Figueres

Objectif

Les études concernant les effets du traitement chirurgical (PTX) et médical (cinacalcet) sur l'évolution de la fonction du transplant rénal dans l'HPT tertiaire incluent un faible nombre de patients, et mettent en évidence des résultats contradictoires. L'objectif de cette première étude a été de réaliser une méta-analyse de la littérature afin de réduire la part du hasard due au faible nombre de patients inclus pouvant expliquer la variabilité des résultats.

Méthodes

Les bases de données PubMed, Cochrane et Embase ont été interrogées afin d'extraire les articles publiés entre janvier 2000 et janvier 2019 évaluant la fonction du transplant après PTX ou sous cinacalcet chez les patients présentant une HPT tertiaire. L'analyse quantitative de l'évolution de la fonction du transplant a été réalisée par un modèle à effets aléatoires.

Résultats

Sur 47 articles sélectionnés pour analyse détaillée, 20 (6 articles évaluant les effets de la PTX, 12 évaluant les effets du cinacalcet et 2 évaluant les deux traitements) ont été inclus dans l'analyse quantitative. Celle-ci ne retrouvait pas de variation significative de la créatininémie ni du débit de filtration glomérulaire 6 mois et 1 an après PTX ou introduction du cinacalcet.

Conclusions

Dans notre méta-analyse, le traitement de l'HPT tertiaire par PTX ou cinacalcet ne s'accompagne pas d'une dégradation de la fonction du transplant à 6 mois et 1 an. Celle-ci peut néanmoins être limitée par une hétérogénéité significative entre les études, principalement due à des fonctions du transplant

hétérogènes et des critères biologiques d'HPT tertiaire (calcémie, PTH sérique) variables, conséquences d'un manque de consensus quant à la définition même de l'HPT tertiaire.

Travail réalisé par le candidat

Dans le cadre de ce travail, le candidat a participé au design de l'étude, au choix du critère de jugement, à l'extraction des articles des différentes bases de données, à l'évaluation de l'éligibilité des articles et à l'extraction des données pour l'analyse quantitative, ainsi qu'à la rédaction de l'article. Le choix de la méthode statistique et la réalisation de l'analyse quantitative en revanche ont été réalisés par M. Thomas Goronflot (Clinique des données).

Parathyroidectomy versus cinacalcet: do we still not know the best option for graft function in kidney-transplanted patients? A meta-analysis

Samuel Frey^{1,2}, Thomas Goronflot³, Clarisse Kerleau⁴, Pierre-Antoine Gourraud^{2,3}, Cécile Caillard¹, Maryvonne Hourmant^{2,5}, Éric Mirallié^{1,2}, Lucile Figueres^{2,5}

1 - Chirurgie Cancérologique, Digestive et Endocrinienne, Institut des maladies de l'Appareil Digestif, Hôtel Dieu, CHU Nantes, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes CEDEX 1, France.

2 - Université de Nantes, quai de Tourville, 44000 Nantes, France.

3 - CHU de Nantes, INSERM, CIC 1413, Pôle Hospitalo-Universitaire 11: Santé Publique, Santé au Travail, Pharmacie, Stérilisation. Clinique des Données.

4 - Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), CHU Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex, France.

5 - Service de néphrologie-immunologie clinique, CHU de Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex, France.

Keywords: kidney transplantation, tertiary hyperparathyroidism, calcimimetics, cinacalcet, parathyroidectomy, meta-analysis

Abbreviations: **CKD-EPI:** chronic kidney disease epidemiology collaboration; **HyperCa:** hypercalcemia; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **MDRD:** modification of diet in renal disease; **PTH:** parathyroid hormone; **PTX:** parathyroidectomy; **SCa:** serum calcium; **SCr:** serum creatinine; **sHPT:** secondary hyperparathyroidism; **sPh:** serum phosphate; **tHPT:** tertiary hyperparathyroidism; **Tx:** kidney transplantation; **VitD:** 1-25-OH Vitamin D

Abstract

Background: Tertiary hyperparathyroidism (tHPT) is a frequent disorder in kidney-transplanted patients. The effects of its medical treatment (calcimimetics) versus parathyroidectomy on graft function remain controversial. We performed a meta-analysis to evaluate the evolution of graft function after surgical or medical treatment.

Methods: Studies assessing graft function in tHPT following parathyroidectomy or cinacalcet introduction published between January 2000 and January 2019 were enrolled in a quantitative analysis using Pubmed, Embase and Cochrane databases. We performed random effect meta-analysis to determine changes in serum creatinine and estimated glomerular filtration rate.

Results: 8 studies assessing the evolution of graft function 6 and 12 months after parathyroidectomy and 14 after administration of cinacalcet were included. Meta-analysis found no significant variations following parathyroidectomy in SCr (7 studies, 346 patients) and eGFR (3 studies, 137 patients). No significant variation was found after administration of cinacalcet in serum creatinine (11 studies, 417 patients) and eGFR (6 studies, 149 patients).

Conclusions: A significant heterogeneity between the selected studies ($p < 0.01$, Cochran's Q) was found, partially explained by the lack of a consensual definition of tHPT. This is the first meta-analysis showing that parathyroidectomy and cinacalcet do not significantly impair or improve graft function in tHPT patients.

Introduction

Increased level of serum parathormone (PTH) to maintain normal level of serum calcium (SCa), defined as secondary hyperparathyroidism (sHPT), is a common complication of end-stage renal disease. It may persist after kidney transplantation, even after restoration of normal kidney function and can lead to persistent elevated SCa levels (1,2). The in expediency between the level of serum parathormone (PTH) and SCa should define tertiary hyperparathyroidism (tHPT). However, its definition is not consensual in transplanted patients (3) and tHPT is usually referred to as persistent sHPT without biological cut-off. tHPT treatment can be indicated to prevent high SCa and/or avoid worsening of bone mineral disorder (4-6). Parathyroidectomy (PTX) with a variable number of parathyroid glands excised (7,8) remains the historical treatment and is performed in 0.6% to 5.6% of transplanted patients (2). Calcimimetics (calcium-sensing receptor agonists) such as cinacalcet are widely used as an alternative in transplanted patients (9).

Although the benefits of PTX or calcimimetics on SCa and serum PTH in tHPT are well established (9-12), the consequences on kidney transplant function are controversial since only small cohorts have been reported with contradictory results.

In order to determine the evolution of graft function under treatment in tHPT, we performed a meta-analysis of prospectives and retrospectives studies assessing the 1-year impact of surgical (PTX) and medical (cinacalcet) treatment on kidney-transplant function in patients with tHPT.

Methods

Research strategy

This study was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (13). We selected articles published between January 2000 and January 2019. Three databases were consulted (Pubmed, Embase, Cochrane central register of controlled trials). Since tHPT is mostly defined in the literature as "persistent sHPT", the keywords used for our search were "Hyperparathyroidism", "Secondary" and "Kidney Transplantation" to answer the

question: “Does surgical or medical treatment of persistent sHPT have an incidence on renal graft function in transplanted patients at 6 and 12 months after initiation of treatment?”. Those keywords obtained 382 abstracts in Pubmed, 177 in Embase and 83 in the Cochrane database. Only published articles were considered. Reviews, recommendations, isolated abstracts, oral communications and posters or articles that did not contain information about renal graft function were excluded.

Selection criteria

Two authors independently evaluated each selected publication. The first selection was processed by reading the titles and abstracts. Articles written in a language other than English or French were excluded.

The second selection was performed on full-length articles to extract eligible studies: treatment by cinacalcet or PTX after transplantation and available data on transplant function at 6 and/or 12 months after PTX or under calcimimetic treatment. Articles with patients treated with an association of calcimimetics and PTX were excluded.

Assessment criteria

Data were independently extracted from each included trial by two authors: i) patient characteristics (including age, time between transplantation and PTX/cinacalcet, SCa and PTH level before treatment), ii) inclusion (i.e. the tHPT diagnostic criteria) and exclusion criteria, iii) serum creatinine (SCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) before and after treatment by PTX or cinacalcet (6 and 12 months). Renal graft function was either expressed by SCr ($\mu\text{mol/l}$) or eGFR (Cockcroft equation). Modification of diet in renal disease (MDRD) and chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) estimated eGFR were not analyzed since few articles included it in their data.

Statistical analysis

Surgical and medical treatment related studies were analyzed separately without direct comparison between PTX and cinacalcet. It should be noted that almost all of the studies selected for analysis were non-comparative with respect to the treatments of interest. Given the heterogeneity of the studies

regarding population and design, random effects analyses were performed. Average graft function (eGFR and SCr) and standard deviation were calculated for each study sample at baseline, 6 and 12 months after treatment and then summarized in an overall mean with 95% confidence interval. Pooling was considered using inverse-variance weighting while heterogeneity was assessed using Cochran's Q. Analyses were performed using R statistical software with package meta (14).

Results

Selected articles

The flowchart of the study is detailed in **Figure 1**. Twenty out of forty-seven studies were eligible in the meta-analysis to evaluate the evolution of renal graft function 6 and 12 months after the beginning of PTX or cinacalcet treatment. Twenty-seven studies had to be excluded because of the lack of workable data on renal function (12,15-19), eGFR given in MDRD equation (20-24), insufficient or unclear duration of follow-up (10,25-38), or patients treated with an association of PTX and cinacalcet (39). Since two articles evaluated both surgical and medical treatment, a total of 8 articles for PTX and 14 articles for cinacalcet were eligible to evaluate graft function in kidney transplanted patients with tHPT. Since there is no consensual definition of tHPT, its definition differed in the selected articles. Persistence of an elevated SCa after kidney transplantation defined tHPT in 6 studies (40-45). Two studies considered elevated PTH level alone as the definition of tHPT (46,47). Association of an elevated SCa level associated with high PTH level defined tHPT in 10 studies (5,6,48-55). Unclear definitions of sHPT were noted in 2 articles (11,56).

Evolution of graft function in tHPT patients following PTX

Six retrospective (11,40-43,56) and two prospective (48,49) studies assessed the effect of PTX on graft function in tHPT patients after kidney transplantation (**Table 1**). Pondered mean SCa level at baseline was 11.0 mg/dL. Mean serum PTH at baseline was 439 pg/mL. Mean time between transplantation and PTX was superior to one year in all of the studies. The extension of parathyroid gland resection

during PTX differed among the studies (**supplemental Table**). Two studies used subtotal PTX with a remnant gland sized between one third and half of a normal gland (47) or one normal gland size (49). In two studies, one gland was excised when considered macroscopically enlarged during the operation. Otherwise, subtotal PTX was performed (42,43). In one study, total PTX with forearm autograft (90 mg of parathyroid tissue in total) was systematically performed (40), and in another, total or subtotal PTX was performed (41). Two studies did not describe the type of PTX (11,56).

Kidney function was assessed by SCr or eGFR. No control group of patients with untreated tHPT was available to compare the graft function in tHPT patients with or without PTX, even in case-control studies. Two studies evaluating graft function after PTX as a primary outcome showed a significant decrease of graft function 6 months (43) and 1 year (41) after PTX. The other studies showed no significant changes in graft function 1 year after PTX.

In the selected studies, results were gathered to assess patient graft function (SCr or eGFR) after PTX (**Figure 2**). Analysis of heterogeneity (Cochran's Q) indicated a large disparity between the studies at baseline, 6 and 12 months after PTX ($p < 0.01$ for SCr and $p = 0.02$ for eGFR).

Mean SCr did not increase significantly at 12 months (314 patients, mean SCr 1.77 mg/dL (95%-CI, 1.01-2.53)) compared with baseline (346 patients, mean SCr 1.55 mg/dL (95%-CI, 1.19-1.92)). eGFR did not decrease significantly at 12 months (105 patients, mean eGFR 48 mL/min (95%-CI, 39-57)) compared with baseline (137 patients, mean eGFR 49 mL/min (95%-CI, 44-54)). SCr and eGFR at 6 months were also not significantly different from baseline (**Figure 2**), with more missing data.

Evolution of graft function in tHPT patients on cinacalcet

Three retrospective (46,50,51) and 11 prospective studies (5,6,44,45,47-49,52-55) evaluating the evolution of graft function after administration of cinacalcet in tHPT patients were included (**Table 2**).

Mean serum calcium was 11.0 mg/dL and mean PTH level was 214 pg/mL. Cinacalcet was generally introduced at a dose of 30 mg per day, then titrated to reach normal SCa level.

The effect of cinacalcet on graft function was evaluated via SCr level in 11 studies and via eGFR in 6. At 6 months, two studies showed a significant improvement in graft function compared with baseline

under treatment (5,6) and two studies reported a significant decrease in graft function (45,51). At 12 months, only one study showed a significant improvement in graft function (5) and two studies showed a significant decrease in graft function (45,49).

The results of the selected studies were meta-analyzed to assess the evolution of mean SCr and eGFR after administration of cinacalcet (**Figure 3**). Heterogeneity at baseline (Cochran's Q) indicated significant disparity between the studies at each time of measure ($p < 0.01$).

Mean SCr did not change significantly at 6 (343 patients, 1.54 mg/dL (95%-CI, 1.34-1.74)) and 12 months (361 patients, 1.51 mg/dL (95%-CI, 1.37-1.64)) compared with baseline (417 patients, 1.51 mg/dL (95%-CI, 1.39-1.62)). The analysis showed no statistical difference in eGFR at 6 (123 patients, 51 mL/min (95%-CI, 42-60)) and 12 months (140 patients, 51 mL/min (95%-CI, 44-59)) after administration of cinacalcet compared with baseline (149 patients, 51 mL/min (95%-CI, 46-56)).

Discussion

Despite the high frequency of tHPT in kidney transplant recipients, the consequences of surgical (PTX) and medical (cinacalcet) treatments on kidney function remain controversial and have been evaluated only in small cohorts. Our study is the first meta-analysis on the effects of PTX and cinacalcet treatments on kidney graft function in tHPT patients. It found no significant change in graft function 12 months after surgical or medical treatment. However, this meta-analysis revealed: i) a profound lack of consensus vis-à-vis tHPT in the literature (which can explain the significant heterogeneity in our meta-analysis by Cochran's test results), ii) an absence of consensus regarding PTX surgery, iii) and a lack of control groups (i.e. untreated tHPT, or the comparison between PTX and cinacalcet which was evaluated only in two studies). This could explain the contradictory results in the published series, which led us to perform this meta-analysis. Indeed, since Rostaing et al. first showed a significant decrease of graft function at 3 months post PTX on 34 patients in 1997 (57), numerous studies have reported alternately permanent (16,41,43) or transitory (11,18,20,21,42) worsening in kidney transplant function with a mean follow-up between 3 months and 5 years. The same assessment

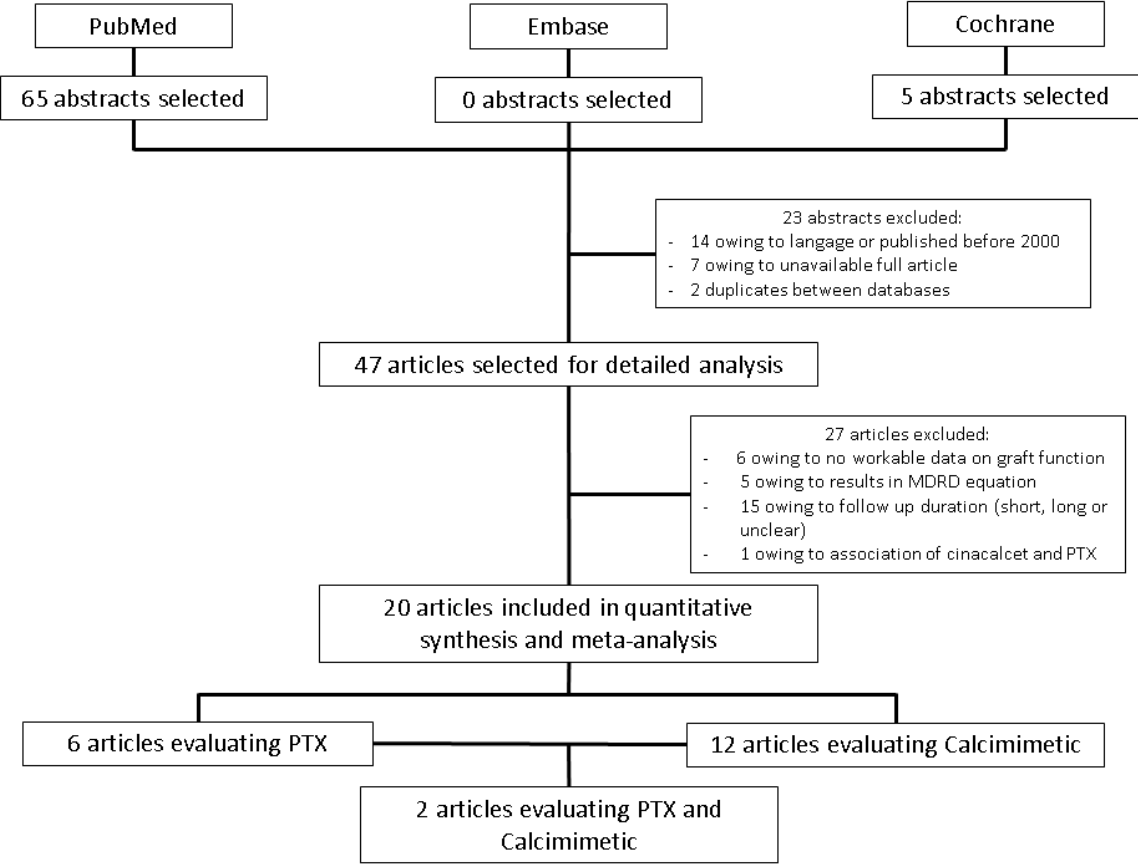
applies with calcimimetics, which showed improvement (6), worsening (37) or no modification (31-33,53) of kidney transplant function. When present, the control groups were composed of kidney-transplanted patients without tHPT compared with PTX (11,16,21,43) and cinacalcet (30), which limits their interpretation. Indeed, tHPT itself could have an effect on graft function since it is associated with long-duration end-stage renal disease or dialysis (58) and thus, could be associated with significant comorbidities (such as vascular impairment) which have an impact on transplant function. On the other hand, one could hypothesize that the treatment of tHPT could also have a negative impact on the transplant.

Our meta-analysis was in favor of the safety of PTX or cinacalcet on kidney graft function. Since the natural evolution of kidney transplant function during the natural course of tHPT is poorly known, we cannot know if this reflects a better outcome than untreated tHPT transplanted patients. The choice between PTX and cinacalcet should be assessed on randomized cohorts to help clinicians to select between these two options, especially in patients with high surgical risk. Moreover, the consequences of long-term cinacalcet administration remain unknown. Recently, Finnerty et al. retrospectively included 133 patients and compared the effect of PTX and cinacalcet on kidney transplant function (39). Cinacalcet treatment was significantly associated with more kidney transplant failure than PTX. PTX is the only curative treatment of tHPT with a low complication rate (67) and positive action on bone mineral density (4,68). The surgical indications and modalities therefore require guidelines.

In conclusion, tHPT, which cannot be described as a simple decisive biological criterion is reported in 25% to 50% of transplanted patients (59-61). As clinicians, the question of when and how to treat tHPT kidney transplanted patients is crucial. Our meta-analysis was in favor of the safety of PTX or cinacalcet on kidney graft function but the various studies did not determine which treatment should be preferred and did not assess the natural course of tHPT by itself on kidney transplant function. More studies with control groups should be conducted in the field in order to better define recommendations on tHPT management in kidney-transplanted patients.

Figures and tables

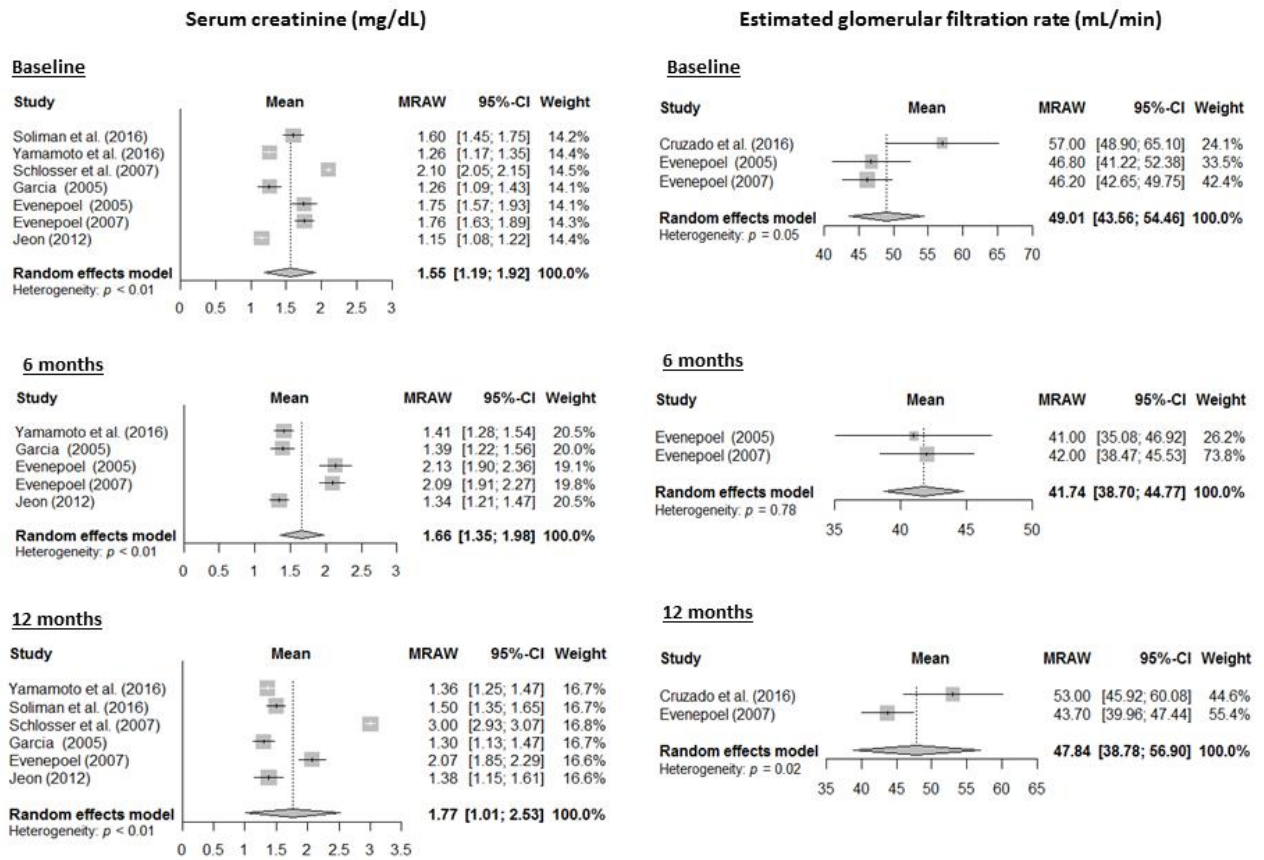
Figure 1. Flow chart: Systematic literature review focusing on the effect on graft function in tHPT patients following PTX or cinacalcet treatment



Systematic literature review was performed independently by two authors, according to PRISMA guideline. Keywords ("Hyperparathyroidism", "Secondary" and "Kidney Transplantation") obtained 382 abstracts in Pubmed, 177 in Embase and 83 in the Cochrane database. Only published articles were considered. Eventual duplicates between database were removed.

Abbreviations: **PTX**, parathyroidectomy; **MDRD**, modification of diet in renal disease

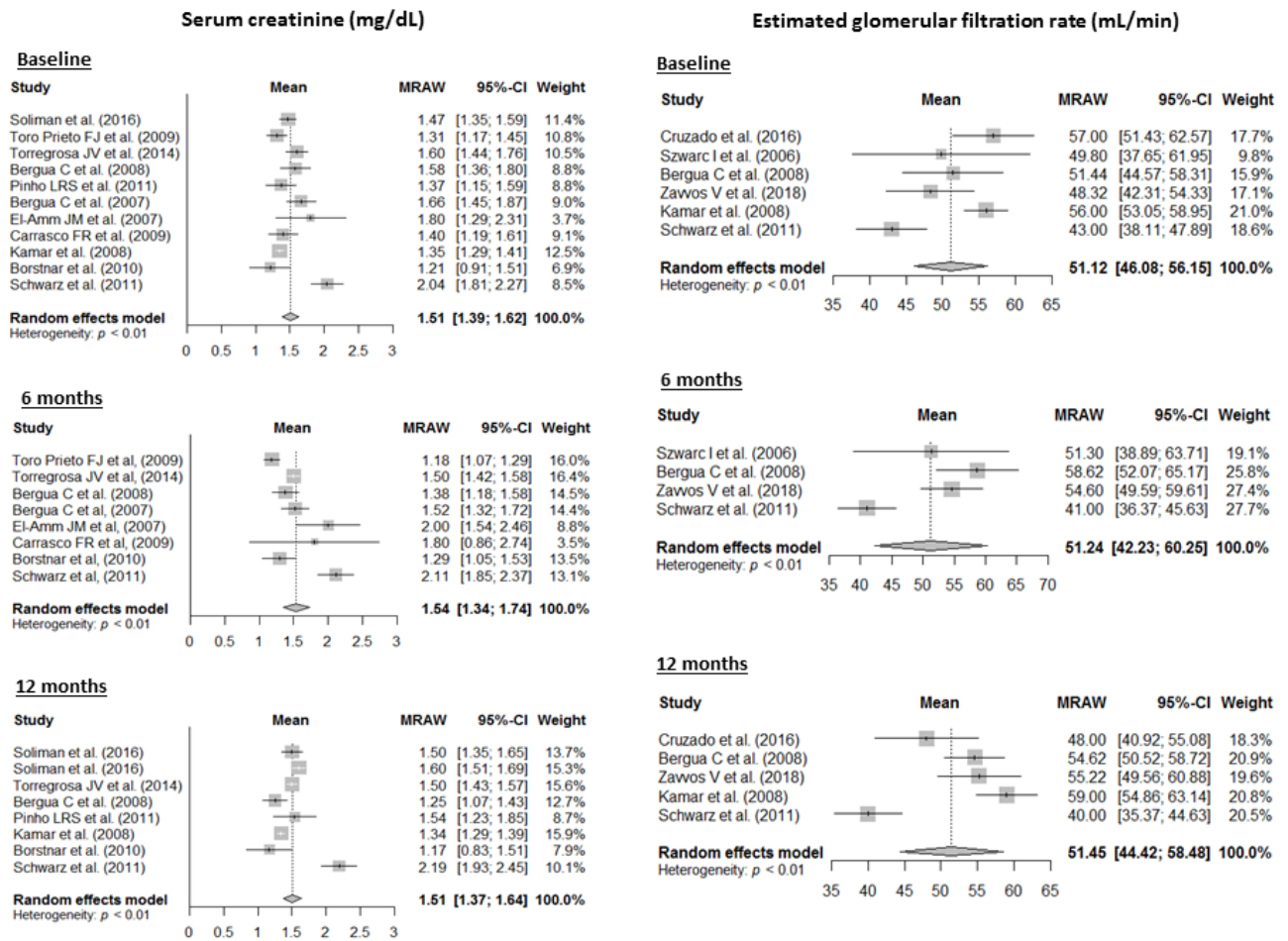
Figure 2. Meta-analysis of studies evaluating graft function in tHPT patients following parathyroidectomy



Meta-analysis included 8 studies assessing the effect of PTX on graft function in tHPT patients after kidney transplantation. Average graft function (Serum creatinine and estimated glomerular filtration rate) and standard deviation were calculated for each study sample at baseline, 6 and 12 months after parathyroidectomy and then summarized in an overall mean with 95% confidence interval. Pooling was considered using inverse-variance weighting while heterogeneity was assessed using Cochran's Q.

Abbreviations: **MRAW**, mean raw; **CI**, confidence interval

Figure 3. Meta-analysis of studies evaluating graft function in tHPT patients on cinacalcet



Meta-analysis included 14 studies assessing the effect of cinacalcet administration on graft function in tHPT patients after kidney transplantation. Average graft function (Serum creatinine and estimated glomerular filtration rate) and standard deviation were calculated for each study sample at baseline, 6 and 12 months after cinacalcet administration and then summarized in an overall mean with 95% confidence interval. Pooling was considered using inverse-variance weighting while heterogeneity was assessed using Cochran's Q.

Abbreviations: **MRAW**, mean raw; **CI**, confidence interval

Table 1. Characteristics of studies evaluating the effect of PTX on graft function in tHPT transplanted patients

Study	Design	tHPT definition	Number of tHPT patients	Mean age (year)	Mean/Median time between Tx and PTX (months)	Mean Sca level before treatment (mg/dL)	Mean serum PTH level before treatment (pg/mL)	Graft function at baseline (mg/dL, / mL/min)
Evenepoel et al. (2007) (11)	Case-control	sHPT after kidney transplantation	90	48.9 ± 12.7	11.0	10.7 ± 0.9	Median 107 (IQR 76 - 161)	SCr 1.8 ± 0.6 eGFR 46 ± 17
Yamamoto et al. (2016) (40)	Case-control	SCa >11 or associated symptoms	54	46.2 ± 11.4	15.5	11.1 ± 1.0	244 ± 191	SCr 1.3 ± 0.3
Schlösser et al. (2007) (41)	Retrospective cohort	HyperCa threatening graft function, or asymptomatic HyperCa >1 year or symptoms	69	46.9 ± 1.4	43.3	11.2 ± 0.2	607 ± 52	SCr 2.1 ± 0.2
Garcia et al. (2005) (42)	Retrospective cohort	HyperCa	22	54.9 ± 8.4	51.5	11.8 ± 0.6	385 ± 31	SCr 1.3 ± 0.4
Evenepoel et al. (2005) (43)	Case-control	HyperCa	32	51.2 ± 10.7	29.0	10.7 ± 0.6	Median 106 (IQR 73 - 181)	SCr 1.8 ± 0.5 eGFR 47 ± 16
Soliman et al. (2016) (48)	Prospective, randomized trial	PTH > 100, SCa >5.4 and SPH < 3 6 months after Tx	16	44.5 ± 2.2	Unknown	10.6 ± 0.3	721 ± 58	SCr 1.6 ± 0.3
Cruzado et al. (2016) (49)	Prospective study	PTH > 141.5, SCa > 10.5 and SPH < 3.7, 6 months after Tx	15	55 ± 13.6	44.0	11.1 ± 0.8	349 ± 170	eGFR 57 ± 16
Jeon et al. (2012) (56)	Retrospective cohorts	sHPT after kidney transplantation	63	39.8 ± 12.0	31.2	11.2 ± 1.0	327	SCr 1.2 ± 0.3

Six retrospective and two prospective studies assessed the effect of PTX on graft function in tHPT patients after kidney transplantation. Graft function was evaluated with serum creatinine or estimated glomerular filtration rate.

Abbreviations: **SCa**, serum calcium (mg/dL); **SPH**, serum phosphate (mg/dL); **HyperCa**, hypercalcemia; **Tx**, kidney transplantation; **PTX**, parathyroidectomy; **PTH**, parathormone (pg/mL); **SCr**, serum creatinine (mg/dL); **eGFR**, estimated glomerular filtration rate (Cockcroft formula, mL/min); **IQR**, interquartile range; **tHPT**, tertiary hyperparathyroidism

Table 2. General characteristics of the studies evaluating the effects of cinacalcet treatment on graft function in tHPT transplanted patients

Study	Design	tHPT definition	Number of patients	Mean age	Cinacalcet dose per day	Mean Sca level before treatment (mg/dL)	Mean serum PTH level before treatment (pg/mL)	Graft function at baseline (mg/dL, mL/min)
Bergua et al. (2008) (5)	Prospective cohort	SCa > 10.5 and PTH > 65, 6 months after Tx	9	61.8 ± 5.8	Titration, initial dose 30 mg	11.7 ± 0.4	309 ± 120	SCr 1.6 ± 0.3 eGFR 51 ± 10
Toro Prieto et al. (2009) (6)	Prospective cohort	SCa > 10.5 and PTH > 65	27	55 ± 10.8	Titration, initial dose 30 mg	11.1 ± 0.5	258 ± 104	SCr 1.3 ± 0.4
Kamar et al. (2008) (44)	Prospective cohort	Ionized Sca > 5.6 due to sHPT 6 months after Tx	11	50.5 (29-65)	60 mg	10.8 (9.4-11.2)	223 (Range: 48-606)	SCr 1.4 ± 0.1 eGFR 56 ± 5
Schwarz et al. (2011) (45)	Prospective cohort	persisting sHPT, SCa > 10.4	58	55.1 ± 9.1	Titration, initial dose 30 - 90mg	10.9 ± 0.9	371 ± 279	SCr 2.0 ± 0.1 eGFR 43 ± 19
Pinho et al. (2011) (46)	Retrospective cohort	PTH > 70 pg/ml	18	53 ± 13	Titration, initial dose 30 mg	11.2 ± 0.8	242 ± 106	SCr 1.4 ± 0.5
Borstnar et al. (2010) (47)	Prospective cohort	PTH > 65	11	39 - 64	30 mg	10.0 ± 0.5	274 (Range: 199-262)	SCr 1.2 ± 0.5
Soliman et al. (2016) (48)	Prospective, randomized trial	PTH > 100, SCa > 5.4 and Ph < 3 6 months after Tx	45	41.1 ± 2.5	Max 180 mg	10.7 ± 0.2	695 ± 52	SCr 1.5 ± 0.4
Cruzado et al. (2016) (49)	Prospective study	PTH > 141.5, SCa > 10.5 and Ph < 3.7, 6 months after Tx	15	53 ± 11.8	Titration, initial dose 30 mg	10.9 ± 0.4	236 ± 113	eGFR 57 ± 11
Torregrosa et al. (2014) (50)	Retrospective cohort	SCa > 10.2 and PTH > 120	193	52 ± 12	Titration, initial dose 30 mg	11.1 ± 0.6	Median 235 (IQR 159-335)	SCr 1.6 ± 1.1
El-Anm et al. (2007) (51)	Retrospective cohort	SCa > 10.2 and PTH > 195 or PTH > 65, 1 year after Tx despite normal SCa, Sph and vitD	18	45 ± 13	Titration, initial dose 30 mg, max 180 mg	10.2 ± 0.9	627 ± 551	SCr 1.8 ± 1.1
Carrasco et al. (2009) (52)	Prospective cohort	SCa > 10.0 and PTH > 70	14	56.6 ± 13.7	Mean 40 ± 19.5 mg	10.6 ± 0.4	195 ± 140	SCr 1.4 ± 0.4
Bergua et al. (2007) (53)	Prospective cohort	SCa > 10.5 and PTH > 65, 6 months after Tx	13	57 ± 17	Median 30 mg max 60 mg	11.7 ± 0.4	308 ± 120	SCr 1.7 ± 0.4
Szwarc et al. (2006) (54)	Prospective cohort	SCa > 10.4 and PTH > 60 with normal level of vit D	9	52 ± 11	Titration, initial dose 30 mg	11.0 ± 0.6	171 ± 102	eGFR 50 ± 19
Zawos et al. (2018) (55)	Prospective cohort	SCa > 10.4 and PTH > 70	47	49.9 ± 11.5	Titration, initial mean dose 33.5 ± 10 mg	10.8 ± 0.6	311 ± 343	eGFR 48 ± 21

Three retrospective and eleven prospective studies assessed the effect of cinacalcet on graft function in tHPT patients after kidney transplantation. Graft function was evaluated with serum creatinine or estimated glomerular filtration rate.

Abbreviations: **SCA**, serum calcium (mg/dL); **SPh**, serum phosphate (mg/dL); **HyperCa**, hypercalcemia; **Tx**, kidney transplantation; **PTX**, parathyroidectomy; **PTH**, parathormone (pg/mL); **SCr**, serum creatinine (mg/dL); **eGFR**, estimated glomerular filtration rate (Cockcroft formula, mL/min); **IQR**, interquartile range; **tHPT**, tertiary hyperparathyroidism

Supplemental Table 1. Characteristics of surgeries in the 8 studies evaluating the effect of PTX on graft function in tHPT transplanted patients

Study	Type of surgery
Evenepoel et al. (2007) (11)	Unknown
Yamamoto et al. (2016) (40)	Total PTX with forearm autograft
Schlosser et al. (2007) (41)	total PTX + auto-transplantation or subtotal PTX (ablation of three glands or less)
Garcia et al. (2005) (42)	removal of 1 gland if an adenoma is identified, otherwise subtotal PTX
Evenepoel et al. (2005) (43)	removal of adenoma if present, or otherwise subtotal PTX
Soliman et al. (2016) (48)	Subtotal PTX (remnant: half or 1/3 of a normal gland)
Cruzado et al. (2016) (49)	Subtotal PTX (remnant: normal gland size)
Jeon et al. (2012) (56)	Unknown

Abbreviation: PTX, parathyroidectomy

References

1. 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*. 2004;**19**(5):1281-1287.
2. Evenepoel P. Recovery Versus Persistence of Disordered Mineral Metabolism in Kidney Transplant Recipients. *Semin Nephrol*. 2013;**33**(2):191-203.
3. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney int*. 2017;**92**(1):26-36
4. Collaud S, Staub-Zähler T, Trombetti A, et al. Increase in Bone Mineral Density after Successful Parathyroidectomy for Tertiary Hyperparathyroidism after Renal Transplantation. *World J Surg*. 2008;**32**(8):1795-1801.
5. Bergua C, Torregrosa J-V, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of Cinacalcet on Hypercalcemia and Bone Mineral Density in Renal Transplanted Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2008;**86**(3):413-417.
6. Toro Prieto FJ, Bernal Blanco G, Navarro García M, et al. Calcimimetics and Bone Mineral Density in Renal Transplant Patients With Persistent Secondary Hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2009;**41**(6):2144-2147.
7. Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in Patients on Renal Replacement Therapy: An Epidemiologic Study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;**12**(6):1242-1248.
8. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative Treatment of Tertiary Hyperparathyroidism: A Single-Center Experience. *Ann Surg*. 1998;**227**(6):878-886.
9. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, et al. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;**20**(7):1315-1319.
10. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Marti H-P, Wüthrich R. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;**22**(2):577-583.
11. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;**22**(6):1730-1737.
12. Rayes N. Long-term Results of Subtotal vs Total Parathyroidectomy Without Autotransplantation in Kidney Transplant Recipients. *Arch Surg*. 2008;**143**(8):756.
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;**6**(7):1-34
14. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;**22**(4):153-160.
15. Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, et al. Effect of Incomplete Parathyroidectomy Preserving Entire Parathyroid Glands on Renal Graft Function. *Arch Surg*. 2011;**146**(6):704.
16. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, et al. Effects of Parathyroidectomy on Renal Allograft Survival. *Kidney Blood Press Res*. 2004;**27**(3):191-196.
17. Gawrychowski J., Mucha R., Paliga M., Koziółek H, Buła G. Assessment of operative treatment of patients with tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Endokrynol Pol*. 2015;**66**(5):422-427.
18. Meng C, Martins P, Frazão J, et al. Parathyroidectomy in Persistent Post-transplantation Hyperparathyroidism — Single-center Experience. *Transplant Proc*. 2017;**49**(4):795-798.
19. Courbebaisse M, Diet C, Timsit M-O, et al. Effects of Cinacalcet in Renal Transplant Patients with Hyperparathyroidism. *Am J Nephrol*. 2012;**35**(4):341-348.
20. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant*. 2013;**27**(3):397-402.
21. Tseng P-Y, Yang W-C, Yang C-Y, et al. Long-term Outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2015;**40**(4):386-394.
22. Chudzinski W, Wyrzykowska M, Nazarewski S, et al. Does the Parathyroidectomy Endanger the Transplanted Kidney? *Transplant Proc*. 2016;**48**(5):1633-1636.
23. Park JH, Kang S-W, Jeong JJ, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocr J*. 2011;**58**(10):827-833.
24. López V, Toledo R, Sola E, et al. Treatment With Cinacalcet in 29 Kidney Transplant Patients With Persistent Hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2009;**41**(6):2394-2395.

25. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am*. 2009;**89**(5):1227-1239.
26. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Vanhille P, Proye C. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br J Surg*. 2005;**92**(10):1282-1287.
27. Schwarz C., Mitterbauer C. Hypophosphatemia and Sirolimus. *Nieren- Hochdruckkrankheiten*. 2005;**34**(5):216-219.
28. Ferreira GF, Montenegro FL de M, Ianhez L, Nahas W, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short-and long-term impact on renal function. *Clinics*. 2011;**66**(3):431-435.
29. Kandil E, Florman S, Alabbas H, et al. Exploring the Effect of Parathyroidectomy for Tertiary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Am J Med Sci*. 2010;**339**(5):420-424.
30. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds J, Ring M, Mannon R. Cinacalcet Improves Bone Density in Post-Kidney Transplant Hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2010;**42**(9):3554-3558.
31. Paschoalin RP, Torregrosa J-V, Barros X, Durán C, Campistol J. Cinacalcet de Novo in Persistent Hypercalcemia After Kidney Transplantation Secondary to Hyperparathyroidism: Long-Term Follow-up and Effect of Withdrawal. *Transplant Proc*. 2012;**44**(8):2376-2378.
32. Copley JB, Germain M, Stern L, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Treatment After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2010;**42**(7):2503-2508.
33. Apostolou T, Kollia K, Damianou L, et al. Hypercalcemia Due to Resistant Hyperparathyroidism in Renal Transplant Patients Treated With the Calcimimetic Agent Cinacalcet. *Transplant Proc*. 2006;**38**(10):3514-3516.
34. Paschoalin RP, Torregrosa J-V, Sánchez-Escuredo A, Barros X, Durán C, Campistol J. Cinacalcet Treatment for Stable Kidney Transplantation Patients With Hypercalcemia due to Persistent Secondary Hyperparathyroidism: A Long-term Follow-up. *Transplant Proc*. 2012;**44**(9):2588-2589.
35. Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, et al. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study: Cinacalcet discontinuation at transplantation. *Clin Transplant*. 2012;**26**(3):393-402.
36. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwöger E, Hörl W, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet Increases Calcium Excretion in Hypercalcemic Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2008;**86**(7):919-924.
37. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;**20**(7):1311-1314.
38. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, et al. Improvement in Hypercalcemia with Cinacalcet after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;**1**(2):323-326.
39. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, et al. Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: Surgery Improves Renal Transplant Allograft Survival. *Surgery*. 2019;**165**(1):129-134.
40. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, et al. Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *World J Surg*. 2016;**40**(3):600-606.
41. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernández E. Surgical Treatment of Tertiary Hyperparathyroidism: The Choice of Procedure Matters! *World J Surg*. 2007;**31**(10):1947-1953.
42. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, González P, Ceballos M, Rivero M. Effect of Parathyroidectomy on Renal Graft Function. *Transplant Proc*. 2005;**37**(3):1459-1461.
43. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;**20**(8):1714-1720.
44. Kamar N, Gennero I, Spataru L, et al. Pharmacodynamic effects of cinacalcet after kidney transplantation: once- versus twice-daily dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;**23**(11):3720-3726.
45. Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, et al. The Effect of Cinacalcet on Bone Remodeling and Renal Function in Transplant Patients With Persistent Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2011;**91**(5):560-565.
46. Pinho LRS, Santos MJCR, Vasconcelos MP. Cinacalcet in the treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Clin Nephrol*. 2011;**75**(03):263-268.
47. Borstnar S, Erzen B, Gmeiner Stopar T, et al. Treatment of Hyperparathyroidism With Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2010;**42**(10):4078-4082.
48. Soliman AR, Maamoun HA, Soliman MA, Darwish H, Elbanna E. Cinacalcet versus Parathyroidectomy in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism Post Renal Transplantation. *Rom J Intern Med*. 2016;**54**(3):184-189.

49. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016;**27**(8):2487-2494.
50. Torregrosa J-V, Morales E, Díaz JM, et al. Cinacalcet for hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism after renal transplantation: a multicentre, retrospective, 3-year study: Cinacalcet for post-transplant hypercalcaemia. *Nephrology*. 2014;**19**(2):84-93.
51. El-Amm J-M, Doshi MD, Singh A, et al. Preliminary Experience With Cinacalcet Use in Persistent Secondary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007;**83**(5):546-549.
52. Carrasco FR, Pérez-Flores I, Calvo N, Ridaó N, Sánchez A, Barrientos. Treatment of Persistent Hyperparathyroidism in Renal Transplant Patients With Cinacalcet Improves Control of Blood Pressure. *Transplant Proc*. 2009;**41**(6):2385-2387.
53. Bergua C, Torregrosa J-V, Cofán F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the Treatment of Hypercalcemia in Renal Transplanted Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2007;**39**(7):2254-2255.
54. Szwarc I, Argilés A, Garrigue V, et al. Cinacalcet Chloride Is Efficient and Safe in Renal Transplant Recipients with Posttransplant Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2006;**82**(5):675-680.
55. Zavvos V, Fyssa L, Papisotiriou M, et al. Long-Term Use of Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients With Hypercalcemic Secondary Hyperparathyroidism: A Single-Center Prospective Study. *Exp Clin Transplant*. 2018;**16**(3):287-293.
56. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation: Impact of parathyroidectomy on kidney transplantation. *Transpl Int*. 2012;**25**(12):1248-1256.
57. Rostaing L1, Moreau-Gaudry X, Baron E, Cisterne J, Monroziès-Bernadet P, Durand D. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*. 1997;**47**(4):248-255.
58. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y, et al. Surgical Treatment of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *Ann Surg*. 2008;**248**(1):18-30.
59. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn E, van Eijck C, van Ginhoven T. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism: Surgical and medical treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2017;**104**(7):804-813.
60. Chou F-F, Hsieh K-C, Chen Y-T, Lee C-T. Parathyroidectomy Followed by Kidney Transplantation Can Improve Bone Mineral Density in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2008;**86**(4):554-557.
61. Giannini S, Sella S, Silva-Netto F, et al. Persistent Secondary Hyperparathyroidism and Vertebral Fractures in Kidney Transplantation: Role of Calcium-Sensing Receptor Polymorphisms and Vitamin D Deficiency. *J Bone Miner Res*. 2010;**25**(4):841-848
62. Torres A. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;**13**(90003):94-97.
63. Reinhardt W, Bartelworth H, Witzke O et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;**13**:436-442.

IV - Article n°2

Impact of parathyroidectomy on kidney transplant function in tertiary hyperparathyroidism: a comparative study.

Samuel Frey, Thomas Goronflot, Claire Blanchard, Clarisse Kerleau, Pierre-Antoine Gourraud, Matthieu Wargny, Cécile Caillard, Maryvonne Hourmant, Lucile Figueres, Éric Mirallié

Objectif

La réalisation d'une méta-analyse des données de la littérature ne permet pas de mettre en évidence de dégradation de la fonction du transplant rénal après traitement chirurgical (PTX) ou médical (cinacalcet) de l'HPT tertiaire. L'objectif de cette seconde étude a été d'évaluer les effets du traitement chirurgical chez des patients recevant déjà du cinacalcet chez une cohorte de patients nantais de manière rétrospective en comparaison de patients recevant du cinacalcet seul et de patients présentant une HPT tertiaire non traitée.

Méthode

Les patients suivis à Nantes avec un transplant rénal fonctionnel (débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 mL/min/1.73m²) ont été inclus dans cette étude s'ils présentaient une HPT tertiaire, définie comme une hypercalcémie (supérieure à 2,6 mmol/L) en regard d'une PTH inadaptée (supérieure à 15 pg/mL) ou d'une calcémie élevée (supérieure à 2,5 mmol/L) en regard d'une PTH au-dessus des normes (supérieure à 65 pg/mL). La comparabilité des groupes a été assurée par un appariement sur l'âge (+/- 5 ans), le sexe, le rang de transplantation et le débit de filtration glomérulaire au premier temps de l'étude. Un ou plusieurs patients avec HPT tertiaire traités par cinacalcet uniquement ou non traités ont été appariés avec un patient PTX. La dégradation naturelle de la fonction du transplant due au temps passé après la transplantation a été prise en compte par la comparaison des variables d'intérêt au même temps après la transplantation entre les patients opérés et leurs contrôles appariés.

Résultats

Au total, 11 patients opérés ont été appariés avec 16 patients traités médicalement, et 10 opérés ont été appariés avec 29 contrôles non traités. La variation du débit de filtration glomérulaire un an après chirurgie n'était pas significativement différente de celle des patients non opérés. La survie du transplant à 5 ans n'était pas significativement différente entre les groupes.

Conclusions

Cette étude conclut à une absence d'altération significative de la fonction du transplant rénal 1 an après chirurgie et de la survie du transplant après 5 ans de suivi chez les patients déjà traités par cinacalcet, en comparaison du traitement par cinacalcet seul ou de l'absence de traitement. Elle suggère l'innocuité de la PTX chez ces patients en termes de fonction du transplant. Il s'agit de la première étude comparant des patients opérés à un groupe de patients présentant une HPT tertiaire non traitée, en utilisant l'appariement afin d'assurer une meilleure comparabilité des groupes.

Travail réalisé par le candidat

Dans cette étude, le candidat a participé au design de l'étude, au recueil de données, à la comparaison des survies à 5 ans, ainsi qu'à la rédaction de l'article. L'appariement des patients et les analyses quantitatives ont été réalisées par M.Thomas Goronflot (Clinique des données).

Impact of parathyroidectomy on kidney transplant function in tertiary hyperparathyroidism: a comparative study.

Samuel Frey^{1,2}, Thomas Goronflot³, Claire Blanchard^{1,2,4}, Clarisse Kerleau⁵, Pierre-Antoine Gourraud^{2,3}, Matthieu Wargny³, Cécile Caillard¹, Maryvonne Hourmant^{2,5,6}, Lucile Figueres^{2,5,6}, Éric Mirallié^{1,2}

1 - Chirurgie Cancérologique, Digestive et Endocrinienne, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôtel Dieu, CHU Nantes, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes CEDEX 1, France.

2 - Université de Nantes, quai de Tourville, 44000 Nantes, France.

3 - CHU de Nantes, INSERM, CIC 1413, Pôle Hospitalo-Universitaire 11 : Santé Publique, Santé au Travail, Pharmacie, Stérilisation. Clinique des données.

4 - L'institut du thorax Unité Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291 IRS, 8 Quai Moncoussu, 44000 Nantes, France.

5 - Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), CHU Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex, France.

6 - Service de Néphrologie-Immunologie clinique, CHU de Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex, France.

Keywords: kidney transplantation, tertiary hyperparathyroidism, calcimimetics, cinacalcet, parathyroidectomy

Abbreviations: **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **MDRD:** modification of diet in renal disease; **PTH:** parathyroid hormone; **PTX:** parathyroidectomy; **SCa:** serum calcium; **sHPT:** secondary hyperparathyroidism; **sPh:** serum phosphate; **THPT:** tertiary hyperparathyroidism; **Tx:** kidney transplantation; **VitD:** 1-25-OH Vitamin D

Abstract

Background: Parathyroidectomy to treat tertiary hyperparathyroidism (THPT) is now on balance with medical treatment (calcimimetic) use. Effect of cinacalcet and parathyroidectomy on kidney transplant function remains controversial. The aim of this retrospective study was to evaluate kidney transplant function in THPT patients treated either by parathyroidectomy, cinacalcet, or not treated.

Method: A total of 56 patients were included in the study. THPT was defined by calcaemia superior to 2.5 mmol/L with elevated parathormone level or hypercalcaemia with non-adapted PTH level one year after kidney transplantation and functional graft. Eleven THPT patients, treated by cinacalcet and parathyroidectomy, were included between 2009 and 2019. Time of surgery was baseline time. Each patient was matched for age (± 5 years), sex, graft rank, and baseline eGFR (± 10 mL/min/1.73 m²), with 16 THPT cinacalcet-only, and 29 untreated-THPT patients. eGFR (MDRD equation) were compared between groups yearly until four years after baseline, using two by two Mann-Whitney-Wilcoxon tests and 5-year survival were compared with Mantel-Cox test.

Results: Estimated Odds Ratio for eGFR evolution in comparison with cinacalcet-only and untreated THPT were 0.92 [95%CI 0.83 – 1.02] and 0.99 [0.89 – 1.10], indicating no significant impairment of eGFR one year after surgery. Five-year patient and allograft survival were slightly inferior in the parathyroidectomy + cinacalcet group but without statistical significance.

Conclusions: In this observational study evaluating graft function in THPT patients according to their status for parathyroidectomy and/or cinacalcet treatment, parathyroidectomy did not appear to substantially alter nor improve graft function 1 year after surgery nor 5-year allograft survival.

Introduction

Chronic kidney disease with altered glomerular filtration rate (GFR) is often complicated by an adapted increase of serum parathormone (PTH) concentration due to several metabolic factors including hyperphosphatemia and low calcitriol synthesis (1). Kidney transplantation restores glomerular filtration rate and proximal tubule function, that may correct this secondary hyperparathyroidism (sHPT). However, patients with persisting sHPT may suffer from an autonomous and non-adapted secretion of PTH by parathyroid cells, which defines tertiary hyperparathyroidism (THPT). THPT, often revealed by an hypercalcemia with non-adapted PTH concentration (2,3), may persist in 25 to 50% of kidney recipients and is known to lead to mineral bone disorder such as osteoporosis or brown tumors (4–6). Parathyroidectomy (PTX) is the historical and reference treatment of THPT, now counterbalanced with a medical alternative (calcimimetic which directly activate calcium-sensing receptor in parathyroid cells), widely used in transplanted patients (7).

Although the benefit of PTX and calcimimetic on serum calcium in THPT is well established, their indications are not consensual(8) and their deleterious effect on kidney transplant function remains controversial (9–15). However, this effect was only evaluated in small or non-controlled cohorts. Furthermore, association of PTX and calcimimetic, which represents the vast majority of operated patients, was poorly evaluated (15).

The aim of this retrospective study was to evaluate the effect on kidney transplant function of the surgical treatment (PTX) in THPT patients receiving calcimimetic agent cinacalcet, compared to cinacalcet alone and to untreated THPT patients.

Material and Methods

Population characteristics

Kidney transplanted adult patients followed in the University Hospital of Nantes, France, between January 2002 and May 2018 were included (2377 patients). Data were extracted from the French

DIVAT cohort (www.divat.fr, approved by the CNIL, n°914184). The quality of the DIVAT data bank is validated by an annual cross-center audit. All participants gave informed consent.

In patients with functional graft (glomerular filtration rate (GFR) superior to 30 ml/min/1.73 m²), 302 were considered as displaying persisting THPT one year after transplantation: i.e. elevated PTH level (i.e. > 65 pg/mL) with regard to serum calcium (SCa) level superior to 2.5 mmol/L or significant hypercalcemia (i.e. > 2.6 mmol/L) with non-adapted PTH level (i.e. > 15 pg/mL). Patients with history of thyroid or parathyroid surgery before transplantation (n = 34), with cinacalcet introduction more than one year after transplantation (n = 23), and with missing data on primary outcome (i.e. eGFR at baseline or 12 months, n = 14) were excluded. Two hundred and thirty-one THPT patients were divided into three groups: i) PTX patients treated by cinacalcet followed by PTX (denominated "PTX + cinacalcet" group), ii) patients treated with cinacalcet only (denominated "cinacalcet-only" group) and iii) patients displaying THPT with no treatment (denominated "untreated THPT" group). To strengthen comparability between these non-randomized groups, another selection between these patients was performed by matching untreated THPT and cinacalcet-only patients with PTX + cinacalcet patients according to sex, age (\pm 5 years), kidney graft rank and baseline eGFR (\pm 10 mL/min/1.73m²). When possible, more than one unexposed patient per exposed patient (i.e. patients who underwent PTX) were enrolled (optimal matching).

Cinacalcet was introduced before kidney transplantation or within one year after transplantation at 30 mg per day and was then adjusted on calcaemia.

Surgery characteristics

Indications for PTX were patients displaying persistent THPT despite cinacalcet treatment, persistent high calcium level threatening the kidney graft (i.e. >2.7 mmol/L) or symptomatic THPT (osteoporosis, neuropsychologic troubles, mental status change, history of renal calculi).

All PTX were performed in the university hospital of Nantes by two trained endocrine surgeons, following the same procedure: a bilateral cervical exploration followed by a subtotal PTX (i.e. 3 glands excised), otherwise a less-than-sub-total approach was used with the excision of 1 or 2 glands in case

of single adenoma (i.e. enlarged gland) or asymmetric hyperplasia suspicion. No patient underwent total parathyroidectomy.

Biological measurements

Serum creatinine, SCa (uncorrected with albumin, normal values: 2.20-2.55 mmol/L), serum phosphate (normal values: 0.81-1.45 mmol/L) and serum PTH level (normal values: 15-65 pg/mL) were all measured in the biochemical laboratory of Nantes University Hospital using enzymatic methods (serum creatinine, SCa and serum phosphate) and immunoradiometric assays (serum PTH) yearly after kidney transplantation and PTX. Graft function was estimated by eGFR using the following MDRD equation: $186 \times (\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0.0113)^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742$ (if female) $\times 1.21$ (if African origin).

Evolution of eGFR, SCa and serum PTH level were calculated between baseline (the last measured values before PTX in PTX + cinacalcet group, and the measure at the same time after kidney transplantation in the matched patients in cinacalcet-only and untreated THPT groups) and one year after PTX or the corresponding time in matched patients (Figure 1).

Outcomes

The main outcome was the effect of PTX on the evolution of kidney transplant function one year after surgery in patients already treated by cinacalcet, compared with cinacalcet-only and untreated THPT. Secondary outcomes were the evolution of THPT biological parameters (i.e. the 1-year variation of SCa and PTH levels one year after PTX compared with cinacalcet only and untreated THPT patients with the same definition of baseline than eGFR) and the 5-year transplant and patient survival.

Statistics

Continuous and categorical variables were described as mean plus standard deviation and as count plus percentage respectively. We used one-way analysis of variance (ANOVA test) to compare means between the groups of interest with respect to the treatment. For frequencies distributions between

groups, we used Chi-Square test with appropriate degrees of freedom or Fisher exact test when relevant. We did not perform any imputation.

To estimate association between treatments and eGFR evolution, we built conditional logistic regression models in order to account for pairs of matched patients, treatment group of interest (PTX and cinacalcet treatment) being the dependent variable to be explained by eGFR evolution between baseline and one year of follow-up. Models were adjusted on history of cardiovascular events, history of diabetes and dialysis duration before transplantation. Five-year allograft survival was compared between groups using a Mantel-Cox test. Analyses were performed using R version 4.0.1 in particular packages survival for conditional logistic regression, tableone for Table I preparation and tidyverse for data manipulation and visualization.

Results

Population characteristics

Among the 231 THPT patients, twenty-five had a PTX, 89 were treated by cinacalcet only and 117 were untreated. Six patients having PTX had no treatment by cinacalcet and were excluded. Four patients who underwent end stage renal disease (ESRD) within first year of the follow-up and returned in dialysis were withdrawn from the matching analysis of the main outcome having no available 1-year eGFR, and their number being comparable between groups (1 from the PTX-cinacalcet group, 1 from the cinacalcet-only group, and 2 untreated THPT patients). Eleven patients with PTX + cinacalcet were matched with 29 untreated THPT patients, and 10 PTX + cinacalcet patients were matched with 16 cinacalcet-only patients (Figure 2).

Sex ratio and mean age at the time of transplantation in the PTX + cinacalcet, cinacalcet-only and untreated-THPT groups were not significantly different (Table 1). The main causes of ESRD were glomerulopathies (12 patients including 7 IgA nephropathies), autosomal dominant polycystic kidney disease (11 patients) and chronic hypertension (10 patients). Mean duration time of dialysis before transplantation was significantly lower in the untreated THPT group compared with PTX + cinacalcet

and cinacalcet only group ($p=0.01$). History of cardiovascular diseases (i.e. coronaropathy and chronic heart failure), graft rank, and number of previous transplantations were not significantly different between groups.

Presence of Donor Specific HLA Antibodies 1-year after transplantation was equivalent between groups.

At the time of the THPT diagnosis (i.e. 12 months after transplantation), mean SCa, serum phosphorus and PTH levels were not significantly different between groups.

PTX was performed with a mean delay of 3 (range 0.2 – 7.1) years from kidney transplantation (Table 2). Indications were hypercalcaemia ($n = 5$), persisting THPT despite cinacalcet treatment ($n = 4$), or symptomatic (osteoporosis and cognitive impairment THPT, $n = 2$). Four patients underwent a one-gland excision, three a two-glands excision and a sub-total PTX was performed in four patients. Histopathologic results showed an adenoma in 2 cases and hyperplastic glands in 9. Only one patient displayed post-operative complication: a substitutive treatment with Levothyroxine was introduced because surgery led to a thyroid devascularisation.

Effect of THPT treatment on kidney transplant function

Mean baseline eGFR value was extracted at 36 ± 28 , 37 ± 24 and 29 ± 27 months after transplantation respectively in PTX + cinacalcet, cinacalcet-only and untreated THPT group.

Variation of eGFR between baseline and 1 year after PTX (or the corresponding date in matched patients) was compared between PTX + cinacalcet patients and matched cinacalcet-only and untreated THPT adjusted on history of cardiovascular events, history of diabetes and dialysis duration before transplantation (Figure 3).

Mean baseline eGFR was not statistically different between matched groups (Table 3). Estimated Odds Ratio for eGFR evolution between PTX + cinacalcet and untreated THPT patients was $OR_{95\%CI} = 0.92$ [0.83 – 1.02]. When comparing PTX + cinacalcet and cinacalcet-only groups eGFR evolution, estimated Odds Ratio was $OR_{95\%CI} = 0.99$ [0.89 – 1.10].

Effect of THPT treatment on SCa and PTH evolution

The 1-year biological evolution of THPT after PTX (i.e. the variation of SCa and serum PTH level between baseline and 1 year after surgery) was compared with matched patients adjusted on history of cardiovascular events, history of diabetes and dialysis duration before transplantation (Table 3).

Estimated Odds Ratio for SCa increase between PTX + cinacalcet and untreated THPT or cinacalcet-only were respectively $OR_{95\%CI} = 0.19 [0.01 - 35.89]$ and $OR_{95\%CI} = 0.09 [0.01 - 830.97]$.

Estimated Odds Ratio for serum PTH increase, was 1.00 [0.97 – 1.01] when compared with untreated patients and 0.99 [0.99 – 1.00] when compared with cinacalcet-only group.

Five-year patient survival according to THPT treatment

Five-year transplant survival analysis was performed in matched patients having a follow-up of at least 5 years from baseline (n = 8/11, 9/16, 17/29 in PTX + cinacalcet, cinacalcet-only and untreated group respectively) and the four patients excluded for the primary outcome analysis due to ESRD (1 patient from PTX + cinacalcet group (matched with 1 untreated patient), 1 cinacalcet and 2 untreated THPT patients). A total of 9 PTX + cinacalcet, 10 cinacalcet-only and 20 untreated THPT were included. Relevant characteristics of these patients are shown in Table 4. Patients in the untreated group tended to be older, and to have shorter dialysis duration before transplantation. At five years, the lower survival with functional graft rate was in the PTX + cinacalcet group (56%) without significant difference between groups (70 and 80% in the cinacalcet-only and untreated THPT groups respectively) (Figure 4).

Discussion

In this observational study, PTX in addition to cinacalcet treatment did not appear to significantly alter nor improve graft function one year after surgery, nor 5-year graft survival, compared to THPT patients treated with cinacalcet only or untreated.

In 1997, Rostaing et al suggested, for the first time, that PTX should alter the graft function in PTX patients (16). Numerous studies have since shown alternately a permanent(9,10,17) or transitory (12,18–20) impairment of graft function after PTX. However, these studies included few patients and the only available control group was composed of transplanted patients without history of THPT, which limits the result interpretation. In the present study, we compared, for the first time, patients who underwent PTX with matched patients treated with cinacalcet and untreated patients with THPT.

All the patients in the PTX group were also treated with cinacalcet. Cinacalcet has been shown to be an effective treatment of THPT (7) and despite the absence of official indication following kidney transplantation, is widely used in these patients (21). Despite the fact that, currently, most of the THPT patients are treated by calcimimetics, including those who underwent PTX, the association of PTX and cinacalcet has not been well studied. In 2019, Finnerty et al showed, in a cohort of 133 patients including 33 PTX, that the association of surgical and medical treatment may be beneficial for graft function when compared with cinacalcet alone (15). However, these promising results were limited by the fact that values were compared without uniformity concerning the time after kidney transplantation, and that most of PTX patients, but not all, were also treated by cinacalcet. In the present study, comparability between groups was obtained by matching patients for age, sex, graft rank, and baseline eGFR. Graft function was compared at the same time after kidney transplantation in PTX + cinacalcet patients and the matched cinacalcet and untreated patients, taking into account the evolution of eGFR after transplantation. The present study is the first to use such a comparison between patients to evaluate the effects of PTX on graft function.

We believe that another strength of the present study is a clear definition of THPT. Heterogeneity of results within the literature concerning the evolution of eGFR after PTX is, in part, due to an important variation of the THPT definition. Indeed, the definition of THPT includes either hypercalcemia (9,10,20,22), high serum PTH level associated or not with elevated SCa (23–25) or no definition at all (13,18,19,26,27). PTH secretion should progressively decrease after kidney transplantation: a first drop of 50% is observed during the 3 to 6 months after transplantation (2) and PTH continues to decline

progressively thereafter (28,29). The necessary delay after transplantation varies from 6 months (23,24) to 1 year (10). High PTH level associated with hypercalcemia, as chosen by numerous studies, is not sufficient to assure the diagnosis: autonomous PTH secretion can be recognized by normal PTH level associated with elevated serum calcium, reflecting the absence of change in response to calcium level (30), although the “normal” PTH level in transplanted patients is not well known and the only mean to properly assess the autonomous property of the parathyroid glands are dynamic tests (31). According to the retrospective nature of the study, the better definition of THPT should be: an inappropriate PTH level regarding serum calcium level, 6 or 12 months after transplantation.

PTX, performed in 0.6 to 5.6 % of transplanted patients (3), has been shown to treat THPT efficiently with few complications (32), and also to increase bone mineral density (33,34). Despite these significant results, nowadays, the surgical indications remain unclear (8). PTX should be discussed in case of severe or persistent hypercalcemia, severe osteopenia or hyperparathyroidism related symptoms (such as fatigue, pruritus, bone pain or fracture, peptic ulcer, mental status changes or kidney stones) (35). Surgery for THPT may be total PTX with auto-transplantation (10,36), sub-total PTX (9,10,20,23,24) or removal of a single adenoma, when identified (9,20) as THPT may be due to four gland hyperplasia, asymmetric hyperplasia or sporadic adenoma (37). The outcomes of the different surgical procedures were poorly studied. Regarding graft function, Schlosser et al suggested in 2007 that total PTX with auto-transplantation may endanger the graft more than the sub-total PTX (10), which is supported by the results of two other studies (22,38), including a low number of patients. These results are believed to be due to the rapid serum PTH drop after surgery, which exists after all type of PTX, and known to decrease the glomerular filtration rate (39).

In our study, a more conservative treatment was performed, excising only one or two glands when asymmetrically enlarged glands were identified per-operatively, otherwise a subtotal PTX was performed with the excision of 3 glands.

The main limit of our study is the low number of included patients. Only 24 patients were operated on for THPT between 2002 and 2018 in our institution, which is, however, a tertiary referral center in

endocrine surgery. This low number of patients reflects the reluctance about surgery in a time when cinacalcet can be proposed as an alternative for the treatment of THPT, although long terms effects need to be clarified and metabolic benefits seem to be milder compared with surgery (23). Only 11 PTX patients were finally included at baseline, to focus on the comparability between groups, which is lacking in the current literature.

Patients in the untreated THPT group had a significantly shorter dialysis duration before transplantation in comparison with the other groups. This can imply that these patients are less likely to develop cardiovascular or metabolic conditions, impairing graft function or survival. However, comparisons for the main outcome were adjusted on this variable to limit this bias. Furthermore, patients in this group may have milder THPT as may suggest higher phosphatemia and similar PTH values than treated patients at the time of THPT diagnosis (i.e. 12 months after transplantation), although the difference do not reach significance. However, this observations may enhance the absence of negative effect of PTX, performed on patients with more severe THPT with comparable eGFR evolution 1 year after surgery and graft 5-years survival.

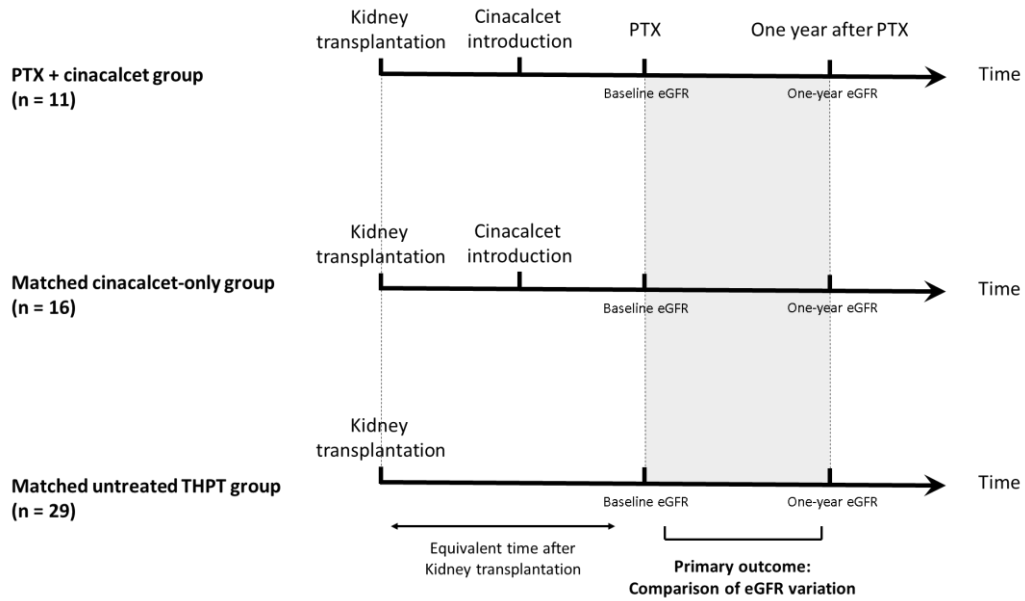
Finally, mineral bone density assessment was not systematically performed on the present cohort, although it potentially brings important argument in the indication of surgery. Compared to cinacalcet, effects of THPT treatments on bone mineral density may be an important benefit for patients and deserve to be extensively studied with rigorous methodology and a precise definition of THPT.

Conclusions

PTX became rarely performed in case of THPT, limiting the possibilities of conducting studies on large cohorts. This observational retrospective study evaluating graft function in THPT patients operated with PTX and treated with cinacalcet matched with control patients treated with cinacalcet-only or untreated, focusing on a high comparability between patients, showed that PTX, associated with calcimimetics, did not appear to substantially alter graft function within 1 year of surgery and 5-year allograft survival.

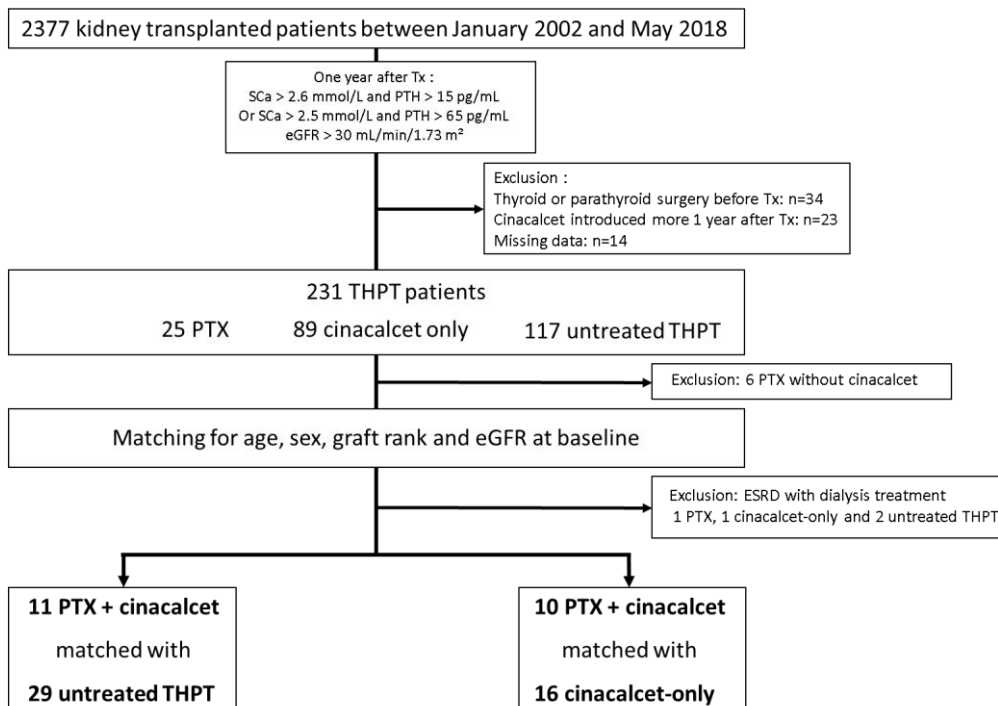
FIGURES AND TABLES

Figure 1. Study design



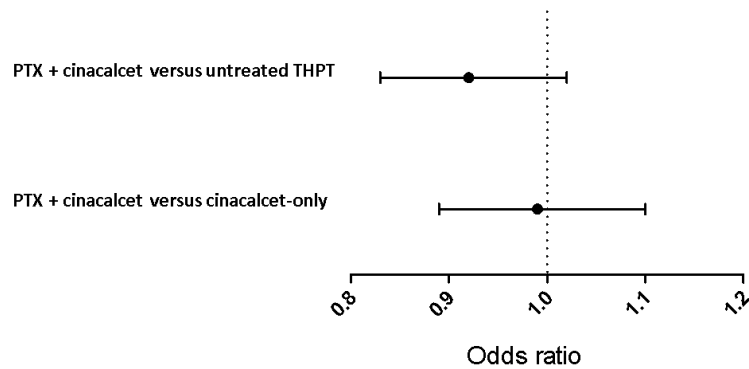
PTX: Parathyroidectomy, **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism

Figure 2. Flow chart



Tx: Kidney transplantation; **SCa:** Serum calcium; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism; **PTX:** Parathyroidectomy; **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate

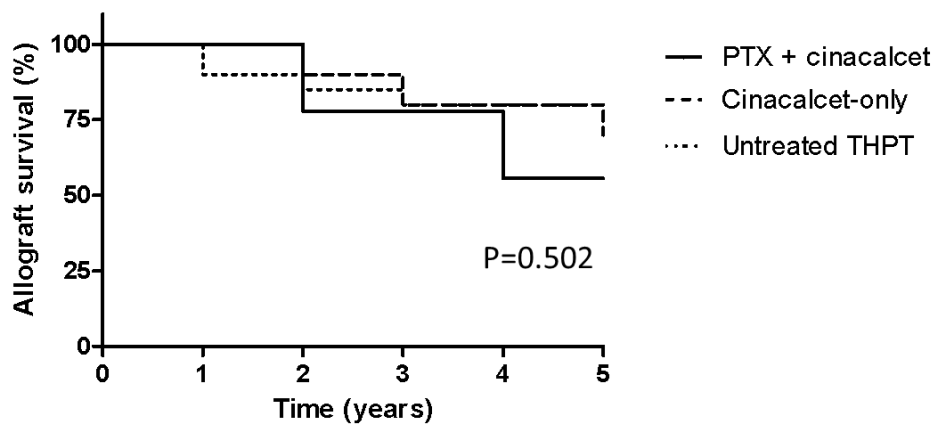
Figure 3. Comparison of one-year eGFR variation between PTX + cinacalcet patients and matched controls



Estimated odds ratio for 1-year eGFR variation between PTX + cinacalcet group and matched untreated and cinacalcet-only patients were calculated, indicating no significant variation 1 year after surgery.

PTX: Parathyroidectomy, **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism

Figure 4. Five-year allograft survival according to THPT treatment



PTX: Parathyroidectomy; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism

Year 0 corresponds to the time of PTX or the equivalent time from kidney transplantation in matched cinacalcet-only and untreated THPT patients (i.e. baseline). Allograft survivals between groups were compared using Mantel-Cox test.

Table 1. Population characteristics

	PTX + cinacalcet (n=11)	Cinacalcet-only (n=16)	Untreated THPT (n=29)	p-value
Mean age at transplantation, year (SD)	58 (8)	59 (7)	61 (8)	0.567
Males, N (%)	5 (45)	4 (25)	12 (41)	0.461
Cause of ESRD, Number of patients				
Glomerulopathies	4	3	5	
Kidney tumour	1	1	1	
ADPKD	2	1	8	
IN	3	1	3	
Drug-induced nephropathy	0	2	0	
HTN	0	5	5	
T1D	0	0	2	
Undetermined	1	3	5	
Mean time in days on dialysis before transplantation (SD)	1232 (1060)	1679 (1477)	689 (629)	0.010
History of cardiovascular disease, N (%)	3(27.3)	9 (56.2)	12 (41.4)	0.318
History of diabetes mellitus, N (%)	2 (18)	1 (6)	8 (28)	0.224
Graft rank, N (%)				
1 st	9 (81.8)	14 (87.5)	27 (93.1)	0.567
2 nd	2 (18.2)	2 (12.5)	2 (6.9)	
Deceased-donor transplant, N (%)	11 (100)	16 (100)	27 (93)	0.381
Presence of DSA 12 months after Tx, N (%)				
Cinacalcet initiation, N (%)	4 (36)	3 (19)	8 (28)	0.591
Pretransplant	1 (9)	1 (7)	-	
1 year posttransplant	10 (91)	15 (93)	-	
Mean SCa 12 months after Tx, mmol/L (SD)	2.54 (0.14)	2.63 (0.13)	2.57 (0.07)	0.131
Mean serum phosphate 12 months after Tx, mmol/L (SD)	0.84 (0.12)	0.83 (0.18)	0.97 (0.10)	0.051
Mean PTH 12 months after Tx, pg/mL (SD)	175.3 (49.1)	196.8 (107.25)	135.5 (87.5)	0.097
Mean eGFR 12 months after Tx, mL/min/1.73 m ² (SD)	46.0 (18.9)	43.74 (15.6)	48.3 (13.6)	0.613
Mean time of baseline eGFR from Tx, months (SD)	36 (28)	37 (24)	29 (27)	0.661

ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease; **DSA:** Donor specific antibodies; **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate; **HTN:** hypertension; **IN:** Interstitial nephropathy; **MH:** Malignant hypertension; **N:** Number of patients; **SCa:** Serum calcium; **SD:** Standard deviation; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism; **Tx:** Kidney transplantation; **T1D:** Type 1 diabetes.

Glomerulopathies comprise focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy, proliferative glomerulonephritis, Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome; undetermined comprises unspecified hypoplasia and ESRD of uncertain etiology; interstitial nephropathy comprises tubulointerstitial nephritis secondary to pyelonephritis or not; drug induced nephropathy included one nephropathy secondary to ciclosporin A and one secondary to analgesic.

Table 2. Characteristics of surgery in the PTX group

PTX patients (n=11)	
Mean time between Tx and PTX, years (range)	3 (0.2 – 7.1)
Indications for PTX, N (%)	
Persistent THPT despite cinacalcet	4 (36)
Hypercalcemia > 2.7mmol/L	5 (45)
Symptomatic THPT	2 (18)
Type of surgery N, (%)	
Single gland excision	4 (36)
Two glands excision	3 (27)
Sub-total parathyroidectomy	4 (36)
Histology of the resected glands, N (%)	
Adenoma	2 (18)
Hyperplasia	9 (82)
Post-operative complications	1 Thyroid devascularization with necessity of substitutive opotherapy

N: Number of patients; **PTX:** parathyroidectomy; **SD:** Standard deviation; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism; **Tx:** Kidney transplantation.

Table 3. Comparison of eGFR, serum calcium and PTH levels variations between PTX + cinacalcet patients and matched controls

	eGFR (mL/min/1.73m ²)		SCa (mmol/L)		PTH (pg/mL)	
	Baseline mean (SD)	1-year, mean (SD)	Odds ratio [95CI%]	Baseline, mean (SD)	1-year, mean (SD)	Odds ratio [95CI%]
PTX + cinacalcet (N = 11)	46.7 (16.8)	45.0 (21.1)	0.92 [0.83 – 1.02]	2.50 (0.23)	2.46 (0.17)	0.19 [0.01 – 35.89]
Untreated THPT (N = 29)	46.1 (16.5)	49.6 (14.8)		2.53 (0.15)	2.53 (0.13)	
PTX + cinacalcet (N = 10)	47.1 (22.2)	45.1 (22.2)	0.99 [0.89 – 1.10]	2.51 (0.24)	2.44 (0.16)	0.09 [0.01 – 830.97]
Cinacalcet-only (N = 16)	44.3 (15.4)	43.1 (16.1)		2.58 (0.16)	2.52 (0.14)	

Estimated odds ratio for 1-year eGFR, SCa and PTH variations between PTX + cinacalcet group and matched untreated and cinacalcet-only patients were calculated, indicating no significant variation of these variables 1 year after surgery.

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; **PTX:** Parathyroidectomy; **SCa:** Serum calcium level; **SD:** Standard deviation; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism; **95%CI:** 95% confidence interval

Table 4. Transplantation characteristics of patients included in allograft survival analysis

	PTX + cinacalcet (n=9)	Cinacalcet-only (n=10)	Untreated THPT (n=20)	p-value
Mean age at transplantation, year (SD)	55 (6)	55 (5)	61 (7)	0.023
Males, N (%)	6 (67)	7 (70)	9 (45)	0.334
Mean time in days on dialysis before transplantation (SD)	1498 (1216)	2282 (1538)	766 (619)	0.003
History of cardiovascular disease, N (%)	4 (44)	6 (60)	9 (45)	0.710
History of diabetes mellitus, N (%)	1 (11)	1 (10)	4 (20)	0.713
Graft rank, N (%)				
1 st	7 (78)	8 (80)	17 (85)	0.879
2 nd	2 (22)	2 (20)	3 (15)	
Deceased-donor transplant, N (%)	8 (89)	10 (100)	20 (100)	0.181
Presence of DSA 12 months after Tx, N (%)	4 (44)	3 (30)	8 (40)	0.795
Mean time of baseline eGFR from Tx, months (SD)	45 (33)	38 (27)	33 (30)	0.493

DSA: Donor Specific Antibodies; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **N:** Number of patients;

PTX: Parathyroidectomy; **SD:** Standard deviation; **THPT:** Tertiary hyperparathyroidism; **Tx:** Kidney transplantation.

References

1. Naveh-Many T, Volovelsky O. Parathyroid cell proliferation in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2020;**21**(12):4332.
2. 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*. 2004;**19**(5):1281-1287.
3. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2013;**33**(2):191-203.
4. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;**17**(3):268-274.
5. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant*. 2000;**14**(5):457-463..
6. Kunzendorf U, Kramer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;**23**(2):450-458.
7. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti H-P, Wüthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;**20**(7):1315-1319.
8. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. sept 2017;**38**(5):630-5.
9. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;**20**(8):1714-1720.
10. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernández ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg*. 2007;**31**(10):1947-1953.
11. Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S, et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Med Sci*. 2010;**339**(5):420-424.
12. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, Samavedi S, Von Visger J, Nori U, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant*. 2013;**27**(3):397-402.
13. Tseng P-Y, Yang W-C, Yang C-Y, Tarng D-C. Long-term outcomes of parathyroidectomy in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2015;**40**(4):386-394.
14. Chudzinski W, Wyrzykowska M, Nazarewski S, Durlik M, Galazka Z. Does the parathyroidectomy endanger the transplanted kidney? *Transplant Proc*. 2016;**48**(5):1633-1636.
15. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD, et al. parathyroidectomy versus cinacalcet in the management of tertiary hyperparathyroidism: surgery improves renal transplant allograft survival. *Surgery*. 2019;**165**(1):129-134.
16. Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Baron E, Cisterne JM, Monroziès-Bernadet P, Durand D. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*. 1997;**47**(4):248-255.
17. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney and Blood Press Res*. 2004;**27**(3):191-196.
18. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Trans*. 2007;**22**(6):1730-1737.
19. Meng C, Martins P, Frazão J, Pestana M. Parathyroidectomy in persistent post-transplantation hyperparathyroidism — single-center experience. *Transplant Proc*. 2017;**49**(4):795-798.
20. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, González P, Ceballos M, Rivero M. Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc*. 2005;**37**(3):1459-1461.
21. Wüthrich RP, Martin D, Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest*. 2007;**37**(12):915-922.
22. Park JH, Kang S-W, Jeong JJ, Nam K-H, Chang HS, Chung WY, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endoc J*. 2011;**58**(10):827-833.
23. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gomez-Vaquero C, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016;**27**(8):2487-2494.

24. Soliman AR, Maamoun HA, Soliman MA, Darwish H, Elbanna E. Cinacalcet versus parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism post renal transplantation. *Rom J Intern Med.* 2016;**54**(3):184-189.
25. Rayes N. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg.* 2008;**143**(8):756.
26. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, Reihner E, Rylance R, Prütz K-G, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;**30**(12):2027-2033.
27. 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. *Clinics.* 2011;**66**(3):431-435.
28. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int.* 1999;**56**(2):642-649.
29. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y, Evenepoel P. Surgical Treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg.* 2008;**248**(1):18-30.
30. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism: Managing post-kidney transplant HPT. *Clin Transplant.* 2011;**25**(1):24-39.
31. 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 Med.* 2014;**7**(12):5445-5452.
32. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism: Surgical and medical treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;**104**(7):804-813.
33. Chou F-F, Hsieh K-C, Chen Y-T, Lee C-T. Parathyroidectomy followed by kidney transplantation can improve bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008;**86**(4):554-557.
34. Collaud S, Staub-Zähner T, Trombetti A, Clerici T, Marangon N, Binet I, et al. Increase in bone mineral density after successful parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg.* 2008;**32**(8):1795-801.
35. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Tertiary hyperparathyroidism: Is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery.* 2009;**146**(6):1130-1137.
36. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, et al. Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg.* 2016;**40**(3):600-606.
37. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Surgical strategy. *Surgery.* 1998;**124**(4):677-684.
38. Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Lück R, Beckmann JH, Güner Z, et al. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. *Arch Surg.* 2011;**146**(6):704.
39. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;**22**(2):584-591.

V - DISCUSSION

Les résultats des deux études présentées ici nous amènent à conclure que la PTX, outre ses bénéfices connus sur le plan symptomatique (34) et osseux (35,36), ne semble pas être associée à une détérioration de la fonction du transplant rénal chez les patients présentant une HPT tertiaire.

Notre méta-analyse a été réalisée afin d'obtenir une étude de forte puissance dans l'hypothèse que la variabilité des résultats de la littérature puisse être liée au hasard compte tenu de la petite taille des cohortes étudiées. Avec un nombre important de données analysées (346 patients dans le groupe PTX et 417 dans le groupe cinacalcet), aucune variation significative de la fonction du transplant n'a été mise en évidence sous cinacalcet ou après PTX à 6 mois et 1 an, en accord avec une autre méta-analyse de 2012 évaluant les effets du cinacalcet seulement (88). Ces résultats peuvent indiquer une absence d'effets néfastes sur le transplant des traitements de l'HPT, mais peuvent également être le reflet d'un manque de puissance et/ou d'une hétérogénéité importante entre les études incluses, dont la principale cause est la variabilité des critères de définition de l'HPT tertiaire. Cette première étude souligne donc en premier lieu la nécessité d'une définition consensuelle de l'HPT tertiaire.

Si la présence d'une hypercalcémie avec PTH élevée semble être un critère pertinent pour définir l'HPT tertiaire (53,66,85), l'ensemble des situations intermédiaires et néanmoins fréquentes est d'interprétation plus délicate. En l'absence de recommandations des sociétés savantes (89), nous avons choisi dans l'article n°2 d'étendre ces critères aux hypercalcémies vraies avec PTH « normale donc inadaptée » et les calcémies dans les limites supérieures de la normale (supérieure à 2,5 mmol/L) avec PTH élevée. Si ces derniers critères ont aussi été retenus dans de nombreuses études (68,84,86), ils restent cependant discutables en l'absence de consensus : la distinction avec des HPT secondaires qui n'ont pas complètement régressé après transplantation peut ne pas avoir été possible. A noter néanmoins que les patients transplantés à Nantes ont un bilan phosphocalcique complet annuel (incluant un dosage de la 25-OH vitamine D) visant à limiter le nombre d'HPT secondaires par carence vitaminique D. A l'avenir, nous avons pour projet la réalisation d'une étude prospective (menée par le

candidat dans le cadre d'un PHRC, déposé en 2021) dans lequel l'HPT tertiaire pourra être documentée par la réalisation d'un test de charge calcique afin d'évaluer la freination parathyroïdienne par l'apport calcique, permettant de mettre en évidence l'autonomisation parathyroïdienne propre à l'HPT tertiaire (90).

La seconde cause d'hétérogénéité des études mise en évidence dans l'article n°1 est la variété des gestes chirurgicaux réalisés : PTX totale avec auto-transplantation (40,41), subtotale (41,50–53) ou exérèse d'un adénome unique lorsqu'il est identifié (50,51). Toutes ces chirurgies ont été incluses dans notre méta-analyse puisqu'il n'existe pas de recommandation sur l'étendue de la résection à réaliser, et que celle-ci peut aussi varier au sein d'une même étude (41,50). Dans l'étude n°2, les patients inclus ont reçu soit une PTX subtotale soit la résection d'une seule glande, considérant la PTX totale plus à risque de se compliquer d'hypocalcémie post-opératoire. La résection d'un adénome unique dans 36% des cas a permis dans notre cohorte une diminution correcte de la calcémie (de $2,5 \pm 0,23$ à $2,46 \pm 0,17$ mmol/L) et de la PTH (189 ± 105 à 119 ± 60 pg/mL).

Notre méta-analyse met en évidence l'absence de groupe contrôle dans la majorité des études incluses (41,50,66,68,69,84,84–86,91–95), où l'évolution de la fonction du transplant rénal est évaluée par une comparaison avant-après PTX ou introduction du cinacalcet, limitant l'interprétation des résultats.

La comparaison à un groupe contrôle doit tenir compte de l'évolution naturelle de la fonction du transplant : le débit de filtration glomérulaire diminue spontanément après la transplantation (14% des patients ont une diminution supérieure à 20% de leur fonction rénale entre la 1^{ère} et la 4^e année) (96), ce qui rend nécessaire la comparaison entre les groupes à un temps de transplantation équivalent. La méthode optimale serait la randomisation des patients entre PTX et cinacalcet permettant d'obtenir une date initiale de comparaison identique entre les groupes (53). Cependant elle n'était pas réalisable dans l'article n°2 du fait de son caractère rétrospectif. Nous avons donc choisi d'effectuer dans cette étude un appariement des patients contrôles (sous cinacalcet seul ou non

traités) avec des patients opérés afin d'assurer la meilleure comparabilité possible dans ces conditions. Chaque patient opéré a été comparé avec ses contrôles après un temps de transplantation identique. Les critères d'appariement que nous avons choisis dans l'article n°2 (âge, sexe, rang de transplantation et débit de filtration glomérulaire initial) sont connus pour influencer la fonction du transplant (97) et ont permis l'obtention de groupes suffisamment grands pour l'analyse statistique. Un plus grand nombre de patients disponibles nous aurait permis de prendre en compte d'autres critères clés : la présence d'anticorps anti-HLA donneur-spécifiques, le rejet aigu (1 patient dans le groupe non traité) ou chronique (1 patient dans le groupe PTX), l'origine du transplant (donneur vivant ou décédé) et dans une moindre mesure la durée de dialyse avant transplantation, les antécédents cardiovasculaires et le diabète. Seule la durée de dialyse avant transplantation était significativement différente entre les groupes, cependant l'analyse du critère principal (variation du débit de filtration glomérulaire) a été ajustée sur ce critère. Le manque de disponibilité des données biologiques dans les autres centres français chez les patients inclus dans la cohorte DIVAT (Données Informatisées Validées en Transplantation) que nous avons analysée ne nous a pas permis de réaliser une étude multicentrique afin d'augmenter le nombre de patients.

Un des points forts de l'étude n°2 est le choix d'évaluer les effets de la PTX chez les patients déjà traités par cinacalcet, comme c'est le cas chez la majorité des patients aujourd'hui, l'indication chirurgicale de l'HPT tertiaire la plus fréquente étant devenue la résistance ou l'intolérance au traitement calcimimétique (47). Il s'agit de la première étude à notre connaissance prenant en compte réellement l'effet combiné des deux traitements, les autres études incluant des patients opérés uniquement (41,51,75) ou un pourcentage variable de patients sous cinacalcet dans la cohorte opérée (37,80), induisant un biais certain lors de la comparaison avec un groupe traité par cinacalcet uniquement. Le faible nombre de patients opérés non traité par cinacalcet dans notre cohorte (6/25) ne nous a cependant pas permis d'évaluer l'effet de la PTX seule sur la fonction du transplant.

Une limite possible de l'étude n°2 pourrait être le fait que les patients dans les groupes étudiés peuvent présenter une HPT tertiaire de sévérité variable. Le groupe contrôle non traité présente en effet une

HPT possiblement moins sévère (en témoigne une PTH plus basse bien que non significativement différente des autres groupes) et qui peut avoir justifié l'absence de traitement par le clinicien en charge du patient. Cette observation pourrait conduire à surestimer un potentiel effet négatif de la PTX sur la fonction du transplant en comparaison du groupe de patients non traités, renforçant l'hypothèse d'une absence de détérioration après chirurgie en conclusion de notre étude. Néanmoins, en analysant la répartition des patients selon les différents critères d'HPT tertiaire présentés dans l'article, on note qu'il y a 69 % de patients hypercalcémiques au moment du diagnostic (1 an après la transplantation) dans le groupe non traité, concordant avec une HPT tertiaire avérée dans ce groupe (**Table 1**). On observe dans le groupe cinacalcet seul une proportion de patients hypercalcémiques (93%) plus élevée que dans le groupe PTX (36%), pouvant suggérer une HPT tertiaire plus sévère et pose la question de l'observance du traitement médical, qui n'a pas pu être évaluée sur les données recueillies.

Table 1. Répartition des patients des trois groupes (PTX + cinacalcet, cinacalcet seul, HPT tertiaire non traitée) selon les différents critères diagnostiques d'HPT tertiaire au moment du diagnostic

	Hypercalcémie et PTH élevée	Hypercalcémie et PTH non adaptée	SCa > 2.5 mmol/L et PTH élevée
PTX + cinacalcet, N (%)	4 (36)	0	7 (64)
cinacalcet seul, N (%)	14 (87)	1 (6)	1 (6)
HPT tertiaire non traitée, N (%)	12 (41)	8 (28)	9 (31)

Les critères diagnostiques d'HPT tertiaire, à 1 an de la transplantation, sont 1) hypercalcémie (i.e. calcémie supérieure à 2,6 mmol/L) et PTH élevée (i.e. PTH supérieure à 65 pg/mL) ; 2) hypercalcémie et PTH non adaptée (i.e. PTH supérieure à 15 pg/mL) ; et 3) calcémie supérieure à 2,5 mmol/L et PTH élevée.

Abréviations : **PTX**, parathyroïdectomie ; **N**, nombre de patients ; **SCa**, calcémie.

La limite principale de l'étude n°2, comme souligné dans sa discussion, est le faible nombre de patients inclus. Cependant nous avons choisis de nous focaliser sur la rigueur méthodologique, en sur-sélectionnant les patients afin d'obtenir la meilleure comparabilité possible avec les patients traités médicalement et non traités compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude. Le faible nombre de

patients adressés pour chirurgie dans l'HPT tertiaire (26 patients opérés en 10 ans au CHU de Nantes) limite dans tous les cas la possibilité d'une étude sur un nombre important de patients.

A l'avenir, les effets du cinacalcet seul sur la fonction du transplant méritent d'être étudiés selon la même méthodologie que l'étude n°2. Une étude prospective, avec une randomisation entre traitement médical seul et associé à la PTX sur un nombre plus conséquent de patients et un suivi plus long permettra d'avoir la certitude de l'innocuité de la chirurgie sur la fonction du transplant.

VI - CONCLUSION

L'évolution de la fonction du transplant rénal après PTX et sous cinacalcet dans l'HPT tertiaire ne met pas en évidence d'effet néfaste de ces deux traitements à 6 mois et 1 an après méta analyse de l'ensemble de la littérature. Cependant, cette première étude souligne l'hétérogénéité de la définition de l'HPT tertiaire ainsi que de ses modalités de prise en charge. La réalisation d'une étude rétrospective sur une cohorte de patients transplantés rénaux suivis à Nantes présentant une HPT tertiaire traités par PTX + cinacalcet, cinacalcet seul ou non traités, ne met pas non plus en évidence d'effet néfaste de la chirurgie sur la fonction du transplant à 1 an ni sur sa survie à 5 ans, renforçant l'hypothèse de l'innocuité du traitement chirurgical de l'HPT tertiaire. A l'avenir, la réalisation d'une étude prospective, dans laquelle l'HPT tertiaire pourra être documentée par des tests dynamiques (tests de charge calcique) et la comparabilité des groupes (PTX et cinacalcet) être assurée par randomisation, pourra permettre de confirmer ces résultats.

VII - BIBLIOGRAPHIE

1. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodsmann P et al. Velcalcetide (AMG 416), a Novel Peptide Agonist of the Calcium-Sensing Receptor, Reduces Serum Parathyroid Hormone and FGF23 Levels in Healthy Male Subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;**29**(2):385-92.
2. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O et al. Cloning and Characterization of an Extracellular Ca(2+)-sensing Receptor From Bovine Parathyroid. *Nature*. 1993;**366**(6455):575-80.
3. Naveh-Many T, Volovelsky O. Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism of Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;**21**(12):4332.
4. Centeno PP, Herberger A, Mun H-C, Tu C, Nemeth EF et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019 Oct 16;**10**(1):4693.
5. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015;**22**:41-50.
6. Li J, Sarosi I, Yan X-Q, Morony S, Capparelli C, Tan H-L et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;**97**(4): 1566–1571.
7. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Renal Physiol. Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;**310**(11):F1337-50.
8. Lee K, Brown D, Ureña P, Ardaillou N, Ardaillou R, Deeds J et al. Localization of Parathyroid hormone/parathyroid Hormone-Related Peptide Receptor mRNA in Kidney. *Am J Physiol*. 1996;**270**:F186-91
9. de Barboza GD, Guizzardi S, de Talamoni NT. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol*. 2015;**21**(23):14.
10. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis*. 1995;**25**(5):663-79.
11. Memmos DE, Williams GB, Eastwood JB, Gordon EM, Cochrane CL, Gower PE, et al. The Role of Parathyroidectomy in the Management of Hyperparathyroidism in Patients on Maintenance Haemodialysis and After Renal Transplantation. *Nephron*. 1982;**30**(2):143-8.
12. Masahide Mizobuchi, Hiroaki Ogata, Fumihiko Koiwa. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;**23**(4):309-318.
13. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scan J Surg*. 2019;doi:145749691986601 [en attente de publication].
14. Kifor O, Moore Jr RD, 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*. 1996;**81**(4):1598-606.

15. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *AmJ Otolaryngol*. 2017;**38**(5):630-5.
16. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism: Managing post-kidney transplant HPT. *Clinl Transplant*. 2011;**25**(1):24-39.
17. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Pathology*. 2015;**68**(10):771-87.
18. Sah HHT, Salmela KT, Ahonen PJ, Pietilä KO, Mörsky PJ, Mustonen JT, et al. Sequential Changes in Vitamin D and Calcium Metabolism after Successful Renal Transplantation. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 1994;**28**(1):21-7.
19. Gioviale MC, Bellavia M, Damiano G, Monte AIL. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant*. 2012;**17**(3):111-9.
20. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;**19**(5):1281-1287
21. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int*. 1999;**56**(2):642-9.
22. Triponez F, Clark OH, Vanrenthegem Y, Evenepoel P. Surgical Treatment of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *Annals of Surgery*. 2008;**248**(1):18-30.
23. A M Parfitt. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab*. 1982;**8**(2):92-112.
24. Pasiaka JL, Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2000;**128**(4):531-9.
25. Roy R, Lee JA. Calciphylaxis due to hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;**17**:54-6.
26. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;**17**(3):268-74.
27. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant*. 2000;**14**(5):457-63.
28. Kunzendorf U, Kramer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;**23**(2):450-8.
29. Evenepoel P. Recovery Versus Persistence of Disordered Mineral Metabolism in Kidney Transplant Recipients. *Seminars in Nephrology*. 2013;**33**(2):191-203.
30. Selvi F, Cakarar S, Tanakol R, Guler SD, Keskin C. Brown tumour of the maxilla and mandible: a rare complication of tertiary hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009 Jan;**38**(1):53-8.

31. 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.* 2005;**5**(8):1934-41.
32. Gwinner W., Lorenzen J., Scheffner I., Broecker V., Vaske B., Mengel M., et al. Renal allograft calcification: Prevalence, associated clinical conditions and implications for the long-term transplant outcome. *Am J Transplant.* 2012;**12**:486.
33. Mallick R , Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg.* 2018;**52**(1):137-153.
34. See A, Lim AEL, Wong J, Choong HL, Iyer NG, Tan HK, et al. The effect of parathyroidectomy on patients' symptoms in tertiary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2019;**41**(8):2748-2755.
35. Chou F-F, Hsieh K-C, Chen Y-T, Lee C-T. Parathyroidectomy Followed by Kidney Transplantation Can Improve Bone Mineral Density in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008;**86**(4):554-7.
36. Collaud S, Staub-Zähner T, Trombetti A, Clerici T, Marangon N, Binet I, et al. Increase in Bone Mineral Density after Successful Parathyroidectomy for Tertiary Hyperparathyroidism after Renal Transplantation. *World J Surg.* 2008;**32**(8):1795-801.
37. On behalf of the Dutch Hyperparathyroidism Study Group (DHSG), van der Plas WY, Dulfer RR, Koh EY, Vogt L, Appelman-Dijkstra NM, et al. Safety and efficacy of subtotal or total parathyroidectomy for patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism in four academic centers in the Netherlands. *Langenbeck's Arch Surg.* 2018;**403**(8):999-1005.
38. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Tertiary hyperparathyroidism: Is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery.* 2009;**146**(6):1130-7.
39. Park JH, Kang S-W, Jeong JJ, Nam K-H, Chang HS, Chung WY, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocrine Journal.* 2011;**58**(10):827-33.
40. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, et al. Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *World J Surg.* 2016;**40**(3):600-6.
41. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernández ED. Surgical Treatment of Tertiary Hyperparathyroidism: The Choice of Procedure Matters! *World J Surg.* 2007;**31**(10):1947-53.
42. Endocrine surgery during and after the COVID-19 epidemic: Expert guidelines from AFCE. *J Visc Surg.* 2020;**157**(3S1):S43-S49.
43. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;**22**(2):584-91.
44. Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S, et al. Exploring the Effect of Parathyroidectomy for Tertiary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Am J Med Sci.* 2010;**339**(5):420-4.

45. Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Lück R, Beckmann JH, Güner Z, et al. Effect of Incomplete Parathyroidectomy Preserving Entire Parathyroid Glands on Renal Graft Function. *Archives of Surgery*. 1 juin 2011;146(6):704.
46. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997;13(2):87-96.
47. Dream S, Chen H, Lindeman B. Tertiary Hyperparathyroidism: Why the Delay? *Annals of Surgery*. juin 2020 [en attente de publication].
48. F N Pattou, Pellissier, Noël C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2000;24(11):1330-4.
49. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surgical Clinics of North America*. 2009;89(5):1227-39.
50. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, González P, Ceballos M, Rivero M. Effect of Parathyroidectomy on Renal Graft Function. *Transplant Proc*. 2005;37(3):1459-1461.
51. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1714-1720.
52. Soliman AR, Maamoun HA, Soliman MA, et al. Cinacalcet versus Parathyroidectomy in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism Post Renal Transplantation. *Rom J Intern Med*. 2016;54(3):184-189.
53. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2487-2494.
54. Gilat H, Feinmesser R, Vinkler Y, Morgenstern S, Shvero J, Bachar G, et al. Clinical and operative management of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation: A single-center experience. *Head & Neck*. 2007;29(11):996-1001.
55. Gasparri G, Camandona M, Bertoldo U, Sargiotto A, Papotti M, Raggio E et al. The usefulness of preoperative dual-phase 99mTc MIBI-scintigraphy and IO-PTH assay in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):868-71.
56. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Surgical strategy. *Surgery*. 1998;124(4):677-84.
57. Chen Y-H, Chen H-T, Lee M-C, Liu S-H, Wang L-Y, Lue K-H et al. Preoperative F-18 fluorocholine PET/CT for the detection of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism: comparison with Tc-99m sestamibi scan and neck ultrasound. *Ann Nucl Med*. 2020;34(8):527-537.
58. Chou F-F, Lee C-H, Chen J-B, Hsu K-T, Sheen-Chen S-M. Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2002;137(3):341-4.

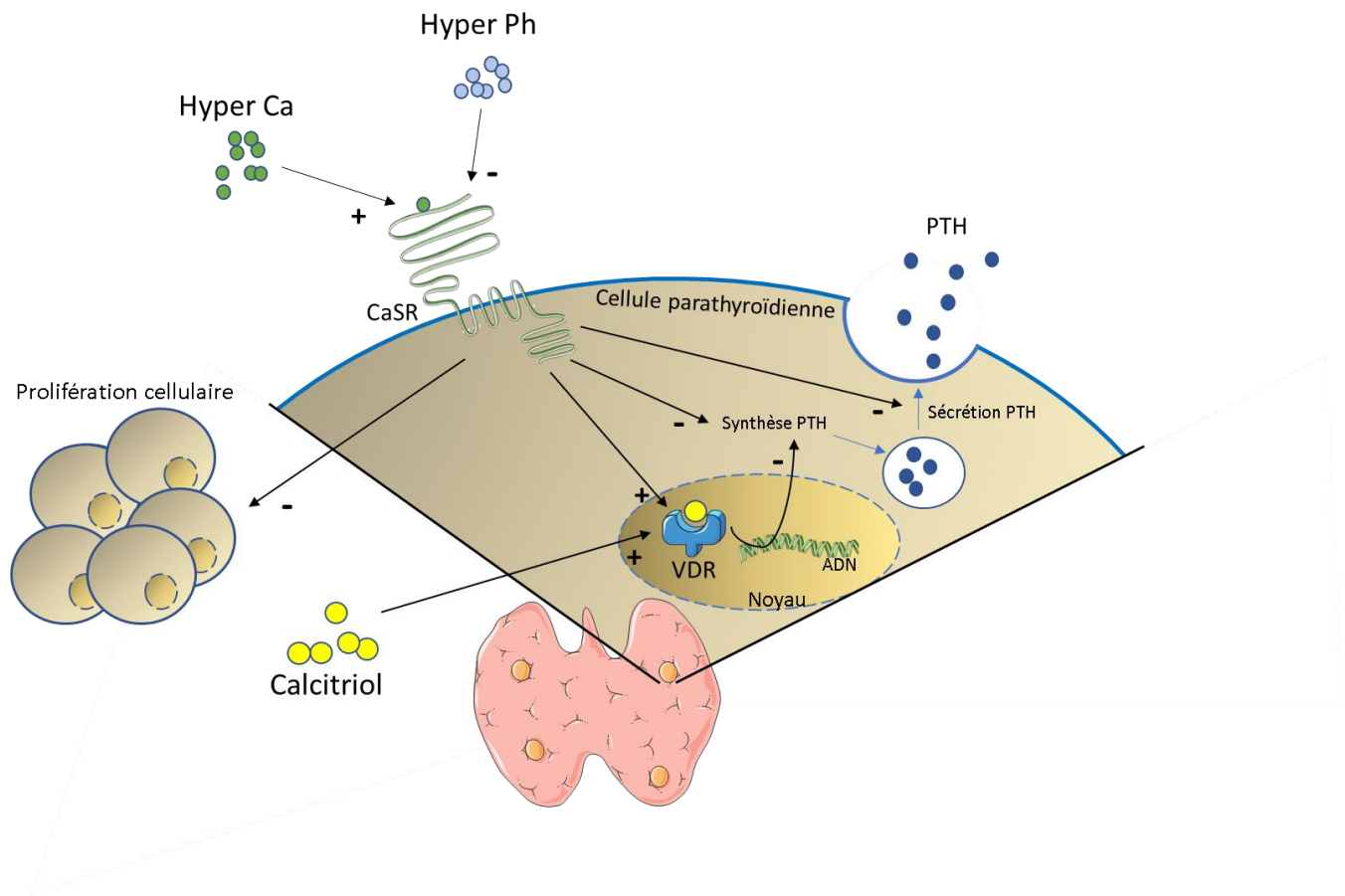
59. Hsieh T-M, Sun C-K, Chen Y-T, Chou F-F. Total parathyroidectomy versus subtotal parathyroidectomy in the treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2012;**78**(5):600-606
60. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh Q-Y, Hazzan M, Noel C, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2006;**140**(6):990-999.
61. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;**5**(12):2305-2314.
62. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017 Jul;**7**(1):1-59.
63. Torregrosa JV, Bergua C, Martinez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM. Evolution of Secondary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation in Patients Receiving Cinacalcet on Dialysis. *Transplant Proc*. 2009;**41**(6):2396-8.
64. Paschoalin RP, Torregrosa J-V, Barros X, Durán CE, Campistol JM. Cinacalcet de Novo in Persistent Hypercalcemia After Kidney Transplantation Secondary to Hyperparathyroidism: Long-Term Follow-up and Effect of Withdrawal. *Transplant Proc*. 2012;**44**(8):2376-8.
65. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism: Surgical and medical treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2017;**104**(7):804-13.
66. Torregrosa J-V, Morales E, Díaz JM, Crespo J, Bravo J, Gómez G, et al. Cinacalcet for hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism after renal transplantation: a multicentre, retrospective, 3-year study: Cinacalcet for post-transplant hypercalcaemia. *Nephrology*. 2014;**19**(2):84-93.
67. van der Plas WY, Engelsman AF, Özyilmaz A, der Horst-Schrivers AN, Meijer K, van Dam GM et al. Impact of the Introduction of Calcimimetics on Timing of Parathyroidectomy in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2017;**24**(1):15-22
68. Toro Prieto FJ, Bernal Blanco G, Navarro García M, Cabello Chaves V, GarcíaJiménez R, Pereira Palomo P, et al. Calcimimetics and Bone Mineral Density in Renal Transplant Patients With Persistent Secondary Hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2009;**41**(6):2144-7.
69. Borstnar S, Erzen B, Gmeiner Stopar T, Kocjan T, Arnol M, Kandus A, et al. Treatment of Hyperparathyroidism With Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2010;**42**(10):4078-4082.
70. EVOLVE Trial Investigators; Glenn M Chertow, Geoffrey A Block, Ricardo Correa-Rotter, Tilman B Drüeke, Jürgen Floege et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012 27;**367**(26):2482-94

71. Dulfer R.R., Koh E.Y., Van Der Plas W.Y., Engelsman A.F., Nieveen Van Dijkum E.J.M., Pol R.A., et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism—a retrospective analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2018;**403**(3):410.
72. Brunaud L, Ngueyon Sime W, Filipozzi P, Nomine-Criqui C, Aronova A, Zarnegar R, et al. Minimal impact of calcimimetics on the management of hyperparathyroidism in chronic dialysis. *Surgery.* 2016;**159**(1):183-92.
73. 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.
74. Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Baron E, et al. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 1997;**47**(4):248-255.
75. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of Parathyroidectomy on Renal Allograft Survival. *Kidney and Blood Pressure Res.* 2004;**27**(3):191-196.
76. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, Samavedi S, Von Visger J, Nori U, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant.* 2013;**27**(3):397-402.
77. Tseng P-Y, Yang W-C, Yang C-Y, Tarng D-C. Long-term Outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism. *Kidney and Blood Pressure Res.* 2015;**40**(4):386-94.
78. Meng C, Martins P, Frazão J, Pestana M. Parathyroidectomy in Persistent Post-transplantation Hyperparathyroidism — Single-center Experience. *Transplant Proc.* 2017;**49**(4):795-8.
79. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;**22**(6):1730-1737.
80. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD, et al. Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: Surgery Improves Renal Transplant Allograft Survival. *Surgery.* 2019;**165**(1):129-134.
81. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;**20**(7):1311-1314.
82. Copley JB, Germain M, Stern L, Pankewycz O, Katznelson S, Shah T, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Treatment After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2010;**42**(7):2503-8.
83. Apostolou T, Kollia K, Damianou L, Kaitsioti H, Kotsiev V, Dracopoulos S, et al. Hypercalcemia Due to Resistant Hyperparathyroidism in Renal Transplant Patients Treated With the Calcimimetic Agent Cinacalcet. *Transplant Proc.* 2006;**38**(10):3514-6.
84. Bergua C, Torregrosa J-V, Cofán F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the Treatment of Hypercalcemia in Renal Transplanted Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplant Proc.* 2007;**39**(7):2254-2255.

85. El-Amm J-M, Doshi MD, Singh A, Migdal S, Morawski K, Sternbauer D, et al. Preliminary Experience With Cinacalcet Use in Persistent Secondary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007;**83**(5):546-9.
86. Carrasco FR, Pérez-Flores I, Calvo N, Ridao N, Sánchez A, Barrientos. Treatment of Persistent Hyperparathyroidism in Renal Transplant Patients With Cinacalcet Improves Control of Blood Pressure. *Transplant Proc*. 2009;**41**(6):2385-2387.
87. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet Improves Bone Density in Post-Kidney Transplant Hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2010;**42**(9):3554-3558.
88. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the Treatment of Hyperparathyroidism in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation Journal*. 2012;**94**(10):1041-8.
89. Brar J., Gudleski G., Desai A., Venuto R., Pankewycz O., Patel S., et al. Achieving KDIGO target for blood pressure is a key modifiable risk factor for maintaining long-term stability of graft function in renal transplant recipients(RTR). *Am J Kidney Dis*. 2013;**61**(4):A28.
90. 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*. 2014 **25**;7(12):5445-52.
91. Kamar N, Gennero I, Spataru L, Esposito L, Guitard J, Lavayssiere L, et al. Pharmacodynamic effects of cinacalcet after kidney transplantation: once- versus twice-daily dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;**23**(11):3720-6.
92. 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*. 2011;**91**(5):560-5.
93. Pinho LRS, Santos MJCR, Vasconcelos MP. Cinacalcet in the treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Clinical Nephrology*. 2011;**75**(03):263-8.
94. Szwarc I, Argilés A, Garrigue V, et al. Cinacalcet Chloride Is Efficient and Safe in Renal Transplant Recipients with Posttransplant Hyperparathyroidism: *Transplantation*. 2006;**82**(5):675-680.
95. Zavvos V, Fyssa L, Papatirou M, et al. Long-Term Use of Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients With Hypercalcemic Secondary Hyperparathyroidism: A Single-Center Prospective Study. *Exp Clin Transplant*. 2018;**16**(3):287-293.
96. Meier-Kriesche H-U, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation*. 27;**75**(8):1341-6.
97. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transplant Int*. 2014;**27**(1):19-27.

VIII - ANNEXES

Figure 1. Régulation de la calcémie dans les cellules parathyroïdiennes par le calcium sensing receptor

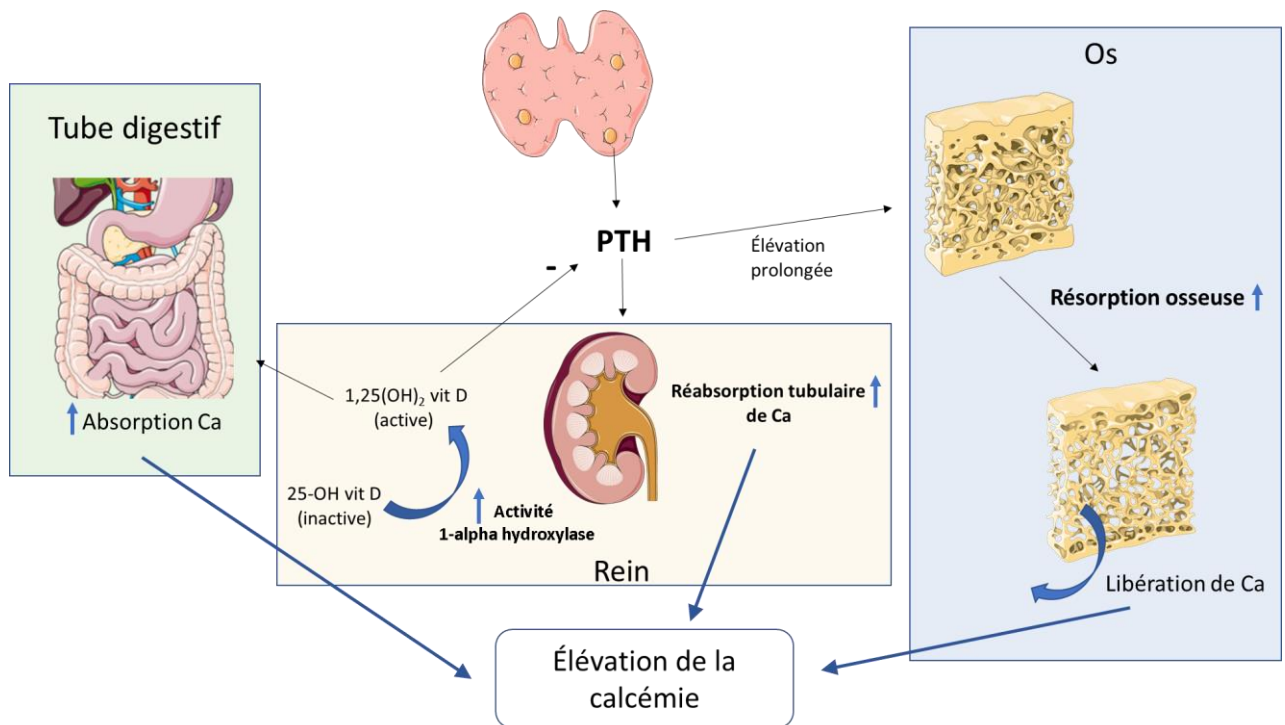


Le CaSR, au centre de la régulation de la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes, est stimulé par le calcium et inhibé par le phosphore. Il régule négativement la synthèse et la sécrétion de PTH ainsi que la prolifération cellulaire parathyroïdienne, et stimule l'expression du récepteur nucléaire de la vitamine D. Ce dernier inhibe l'expression de gènes impliqués dans la synthèse de PTH.

Abréviations : **Hyper Ca**, hypercalcémie ; **Hyper Ph**, hyperphosphorémie ; **CaSR**, calcium sensing receptor ; **VDR**, récepteur de la vitamine D ; **PTH**, parathormone

Cette figure a été créée d'après les images libres de droit mises à disposition par le site servier medical art (Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <https://smart.servier.com>)

Figure 2. Mécanismes impliqués dans la régulation de la calcémie par la PTH

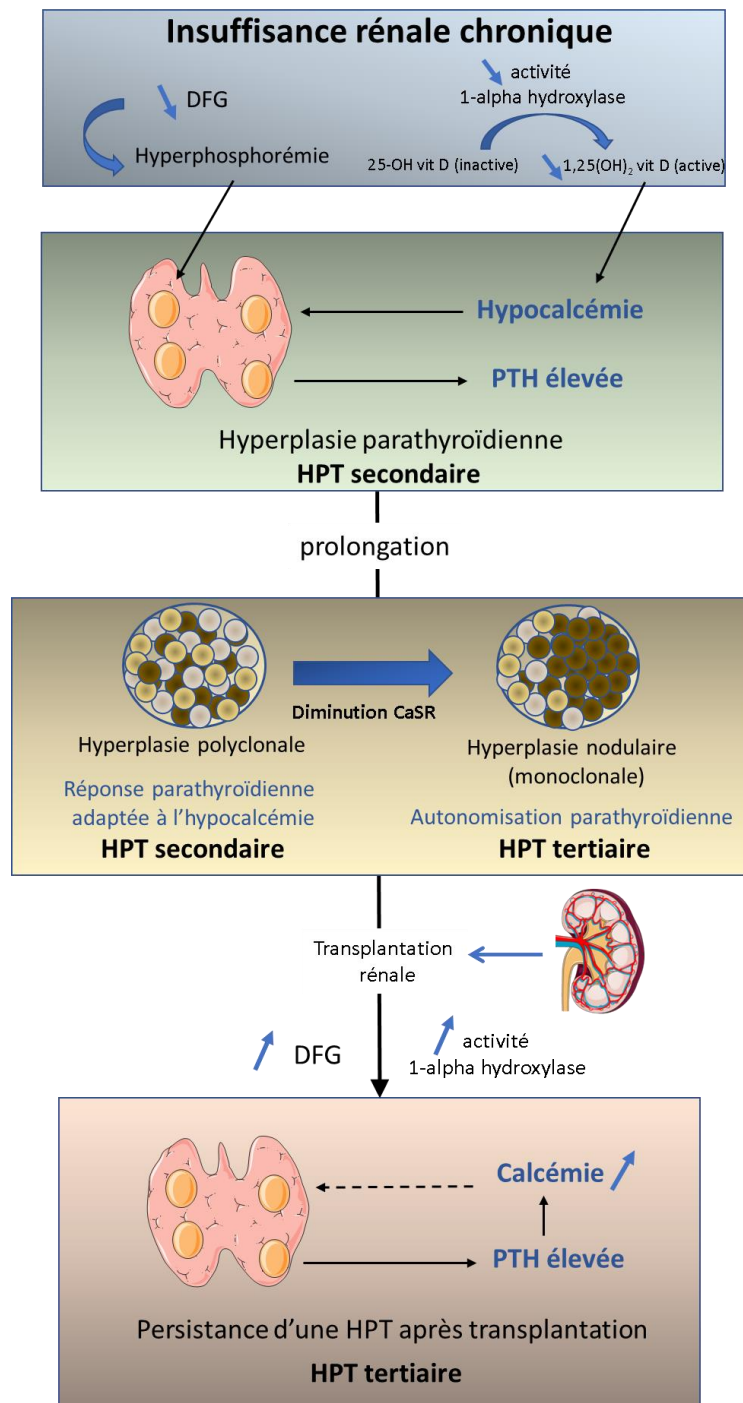


La PTH augmente la calcémie en agissant sur ses sites de stockage, d'élimination et d'absorption. Au niveau osseux, l'élévation prolongée de PTH stimule la résorption osseuse et la libération de calcium. Au niveau rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire de calcium et l'activité de la 1-alpha hydroxylase, permettant l'hydroxylation de la 25-OH vitamine D (inactive) en 1,25(OH)₂ vitamine D2 (active). Cette dernière stimule l'absorption du calcium au niveau duodénal et jéjunal.

Abréviations : **Ca**, calcium ; **vit D**, vitamine D ; **PTH**, parathormone

Cette figure a été créée d'après les images libres de droit mises à disposition par le site servier medical art (Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <https://smart.servier.com>)

Figure 3. Mécanismes à l'origine de l'apparition de l'hyperparathyroïdie tertiaire

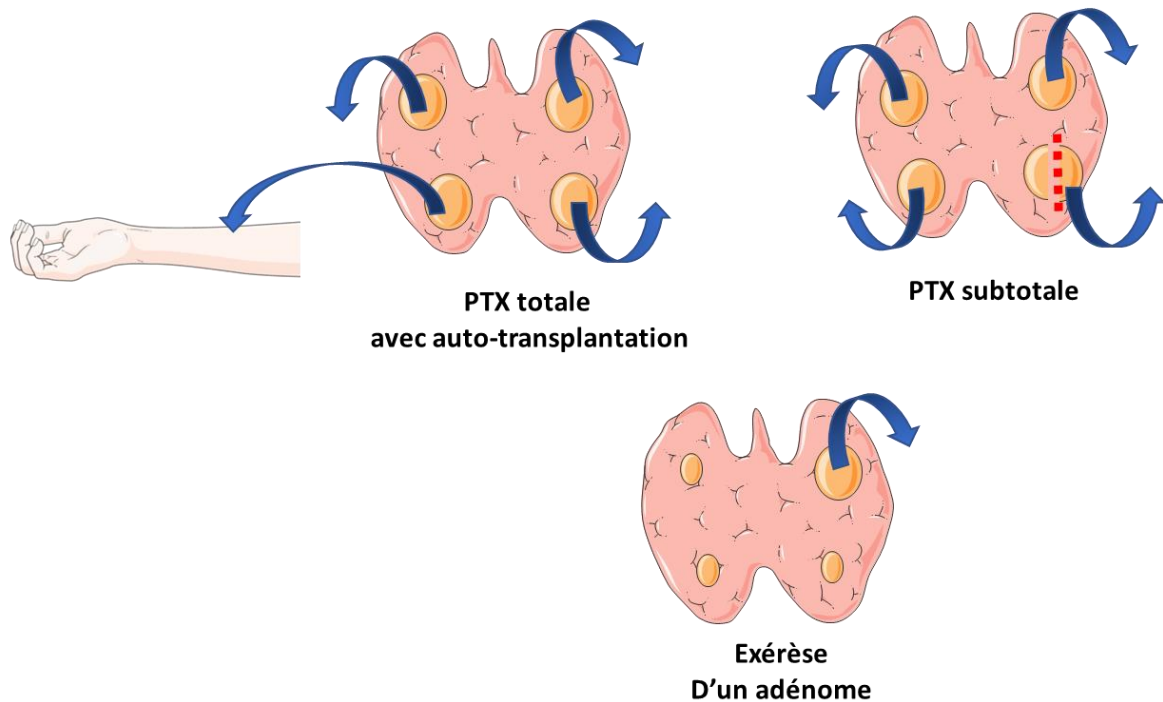


L'insuffisance rénale chronique, notamment par le biais de l'hyperphosphorémie et d'un déficit en 1,25(OH)₂ vitamine D₂, favorise l'hypocalcémie et stimule la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes et la prolifération cellulaire menant à une hyperplasie polyclonale (**HPT secondaire**). La stimulation parathyroïdienne par l'hypocalcémie, si elle se prolonge, peut s'accompagner d'une prolifération cellulaire monoclonale, conduisant à une sécrétion inadaptée de PTH qui n'est plus régulée par la calcémie (**HPT tertiaire**) qui ne régresse pas après la transplantation rénale.

Abréviations : **DFG**, débit de filtration glomérulaire ; **vit D**, vitamine D ; **PTH**, parathormone ; **HPT**, hyperparathyroïdie ; **CaSR**, calcium sensing receptor.

Cette figure a été créée d'après les images libres de droit mises à disposition par le site servier medical art (Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <https://smart.servier.com>)

Figure 4. Procédures de parathyroïdectomie dans l'hyperparathyroïdie tertiaire



Dans la PTX totale avec auto-transplantation, les 4 glandes sont excisées. Un reliquat habituellement de la taille de la moitié d'une glande normale est transplantée dans l'espace sous cutané de l'avant-bras (ou dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien).

Dans la PTX subtotale, trois glandes sont excisées en totalité. La quatrième est excisée partiellement, un reliquat de taille variable est laissé en place.

Lorsqu'il existe un adénome unique ou que l'hyperplasie parathyroïdienne responsable de l'HPT tertiaire ne touche pas les 4 glandes, il est possible de résecter seulement la ou les glandes responsables. Cette procédure implique une exploration cervicale bilatérale systématique.

Abréviation : **PTX**, parathyroïdectomie

Cette figure a été créée d'après les images libres de droit mises à disposition par le site servier medical art (Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; <https://smart.servier.com>)

Titre de Thèse : EFFETS DE LA PARATHYROÏDECTOMIE ET DU CINACALCET SUR LA FONCTION DU TRANSPLANT DANS L'HYPERPARATHYROÏDIE TERTIAIRE CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL

RESUME

Introduction : L'hyperparathyroïdie (HPT) tertiaire est présente chez 25 à 50% des patients transplantés rénaux. Les indications de parathyroïdectomie (PTX), seul traitement curatif, sont limitées, le cinacalcet étant devenu une alternative thérapeutique de choix. L'objectif de ce travail est d'étudier les effets de ces deux traitements sur la fonction du transplant, qui sont controversés et étudiés seulement sur de petites séries.

Article n°1 : Vingt études portant sur la fonction du transplant rénal après PTX ou sous cinacalcet, publiées entre janvier 2000 et janvier 2019, ont été incluses dans une méta-analyse de la littérature. L'analyse quantitative de l'évolution de la fonction du transplant a été réalisée par un modèle à effets aléatoires. Cette méta-analyse ne met pas en évidence de dégradation de la fonction du transplant 6 mois et 1 an après PTX ou l'introduction du cinacalcet. Une hétérogénéité significative est mise en évidence entre les études, due principalement à un manque de définition consensuelle de l'HPT tertiaire et à des procédures chirurgicales variées.

Article n°2 : Une étude monocentrique rétrospective a été réalisée comparant 11 patients ayant reçu une PTX et traités par cinacalcet appariés (selon l'âge, le sexe, le rang de transplantation et le débit de filtration glomérulaire initial) avec 16 patients traités par cinacalcet seul et 29 patients présentant une HPT tertiaire non traitée. Cette étude conclut à une absence d'altération significative de la fonction du transplant rénal 1 an après chirurgie et de la survie du transplant après 5 ans de suivi chez les patients opérés en comparaison des patients recevant du cinacalcet seul ou présentant une HPT tertiaire non traitée.

Conclusions : La PTX et le cinacalcet ne semblent pas altérer la fonction du transplant rénal dans l'HPT tertiaire. Cependant, ce travail souligne l'hétérogénéité de la définition de l'HPT tertiaire ainsi que de ses modalités de prise en charge.

MOTS-CLES

Hyperparathyroïdie tertiaire / parathyroïdectomie / cinacalcet / calcimimétique / transplantation rénale