

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DES ANOMALIES DU BILAN PHOSPHOCALCIQUE CHEZ LE PATIENT DIALYSÉ

P. DELANAYE (1), L. VAN OVERMEIRE (1), B.E. DUBOIS (1), J.M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : Les désordres du métabolisme phosphocalcique sont fréquents, difficiles à corriger et d'influence négative sur la santé osseuse, mais aussi cardio-vasculaire, des patients insuffisants rénaux dialysés chroniques. Ainsi, l'hyperphosphorémie est un facteur prédictif de la mortalité cardio-vasculaire et doit être combattue. De nouveaux chélateurs du phosphore sont récemment apparus sur le marché belge. De même, une nouvelle molécule agissant au niveau du récepteur du calcium de la parathyroïde permet un meilleur contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire classiquement retrouvées chez le patient dialysé. Ces différentes nouveautés thérapeutiques, spécifiquement destinées aux patients dialysés, seront présentées dans cet article.

MOTS-CLÉS : Dialyse - Sevelamer - Carbonate de lanthanum - Cinacalcet

INTRODUCTION

Les perturbations du bilan phosphocalcique sont fréquemment retrouvées chez le patient insuffisant rénal et trouvent leur paroxysme chez le patient dialysé (1-3). Ces perturbations conduisent à l'apparition d'une ostéopathie urémique (anciennement appelée ostéodystrophie rénale), terme regroupant l'ensemble des altérations du métabolisme phosphocalcique associées aux lésions du squelette (avec douleurs, déformations et fractures) et aux calcifications des tissus mous. Sous ce terme, on regroupe l'ostéite fibreuse due à un remodelage osseux élevé («high turn over»), les lésions osseuses mixtes, l'ostéomalacie (défaut de calcification de la matrice osseuse), l'os adynamique (remodelage bas, «low turn over») (3).

Ces perturbations phosphocalciques sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il a, en effet, été démontré, dans des études rétrospectives, que l'hyperphosphatémie, l'élévation du produit phosphocalcique ou l'hyperparathyroïdie secondaire augmentaient le risque de morbidité et de mortalité globale et, spécialement, cardio-vasculaire (4-6). L'augmentation du risque cardio-vasculaire serait liée à une augmentation des calcifications vasculaires induites par ces anomalies du métabolisme phosphocalcique (7). Ainsi pour Block et al., il y a clairement un risque cardio-vasculaire augmenté lorsque le phosphore dépasse les 50 mg/l (4, 5). Il semble aussi que la combinaison

NEW MANAGEMENT OF PHOSPHOCALCIC ABNORMALITIES IN DIALYSIS PATIENT

SUMMARY : Disorders of the phosphocalcic metabolism are frequent in dialysis patients. Such disorders are difficult to treat and have negative impact on bone health, but also on cardiovascular mortality. Hyperphosphoremia is a strong predictor of cardiovascular mortality. New phosphate binders are now available in Belgium. A new molecule acting on the calcium receptor of the parathyroid glands is able to control secondary and tertiary hyperparathyroidism in dialysis patients. These new therapies, specific for dialysis patients, will be reviewed in this article.

KEYWORDS : Dialysis - Sevelamer - Lanthanum carbonate - Cinacalcet

hyperphosphorémie et soit, haut taux de PTH, soit, plus encore, taux de PTH bas, soit particulièrement délétère en termes de mortalité (6). Depuis la parution de ces études, des recommandations américaines ont été publiées pour définir les objectifs thérapeutiques à atteindre chez le patient dialysé (Tableau I) (1).

Plusieurs études ont bien démontré la grande difficulté à atteindre ces différents objectifs chez le patient hémodialysé (8). Néanmoins, le maintien du bilan phosphocalcique dans des limites proches de la normale constitue une priorité et les nouvelles thérapeutiques récemment disponibles ne peuvent qu'améliorer la prise en charge globale de ces patients.

L'HYPERPHOSPHORÉMIE DU DIALYSÉ : RÔLE DES CHÉLATEURS

L'hyperphosphatémie est très fréquente au stade de la dialyse, favorisée par l'apport alimentaire et l'extraction insuffisante réalisée à chaque hémodialyse. Le phosphore alimentaire, même réduit aux valeurs recommandées idéales

TABEAU 1 : OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES EN TERMES DE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE CHEZ LE PATIENT DIALYSÉ.

Objectifs thérapeutiques	
PTH intact	150 à 300 pg/ml
Phosphore	35 à 55 mg/l
Calcium corrigé pour l'albumine*	2,1 à 2,37 mmol/l
Produit Calcium x Phosphore	Inférieur à 55 mg ² /dl ²
*calcium corrigé = calcium mesuré + 0,8 [taux normal d'albumine - taux mesuré d'albumine]	

(1) Service de Néphrologie-Dialyse, CHU Sart Tilman, Liège.

de 800 mg à 1 gramme par jour, est absorbé pour 50 à 60 % au niveau intestinal. L'hémodialyse n'en retire qu'en moyenne 30%. La balance est donc positive de 200 mg au mieux par jour dans un schéma classique de traitement par hémodialyse de 3 séances par semaine (9). Le recours à des chélateurs oraux de ce phosphore est *quasi* incontournable.

Les chélateurs de phosphore sont utilisés pour complexer le phosphore au niveau gastro-intestinal. Ce groupe comprend les sels d'aluminium, les sels calciques (carbonate calcique et acétate calcique) et, enfin, des composés ne contenant ni aluminium ni calcium nouvellement mis sur le marché en Belgique : le sevelamer (Renagel®) et le carbonate de lanthanum (Fosrenol®).

Les sels d'aluminium sont des chélateurs très efficaces mais toxiques en usage chronique, non seulement pour l'os (ostéomalacie, os adynamique) mais aussi pour les muscles, le cerveau, l'érythrocytose. Leur utilisation est donc de moins en moins fréquente et réservée aux cas réfractaires et pour une utilisation de courte durée (en attendant une greffe rénale, par exemple) (10, 11).

Les sels calciques sont beaucoup plus utilisés (sous forme de carbonate et d'acétate calcique). Le problème majeur de ces sels est leur absorption partielle au niveau gastro-intestinal, responsable d'hypercalcémie obligeant leur réduction ou même leur arrêt, afin de diminuer le risque de calcification des tissus mous. Ces dérivés contenant du calcium, qui doivent idéalement être pris au moment des repas, exposent à une balance calcique positive, avec un risque d'os adynamique et de calcification vasculaire et, en parallèle, un plus grand risque cardio-vasculaire (12-14).

Vu les problèmes liés à ces deux chélateurs «classiques», l'industrie pharmaceutique a recherché des chélateurs sans calcium et sans aluminium.

L'hydrochlorure de sevelamer (Renagel®, comprimés à 800 mg) représente un chélateur sans calcium, sans cation métallique absorbable, aussi efficace en termes de réduction du phosphore plasmatique que les traitements par carbonate calcique (15, 16). Il offre l'avantage de ne pas engendrer d'hypercalcémie. De plus, cette résine chélate, outre le phosphore en échange avec du chlore, des sels biliaires et possède une activité hypocholestérolémiante intéressante également du point de vue cardio-vasculaire (réduction du taux de cholestérol LDL de plus de 30%) (15). Le coût important (\pm 3.600 €/an) représente l'inconvénient principal du sevelamer (17). Notons aussi les troubles gastro-intestinaux

induits par les hauts dosages souvent nécessaires (3 fois deux gélules par repas) et l'aggravation potentielle de l'acidose métabolique au long cours. Chertow et al. (15) ont constaté que ce sevelamer, comparé au carbonate calcique pendant 1 an chez 200 hémodialysés, à contrôle en phosphore identique, élevait moins la calcémie et entraînait moins d'os adynamique et de calcifications coronaires ou aortiques. Le rôle respectif de l'effet hypophosphorémiant sans hypercalcémie *versus* le rôle hypolipidémiant du sevelamer sur le moindre développement des calcifications vasculaires est encore discuté. Une seule étude, très récente, a également démontré que la prescription de sevelamer avait des effets positifs sur la mortalité (18). Notons également que le calcium conserve des défenseurs acharnés qui réfutent les arguments et la méthodologie des études menées par les défenseurs du sevelamer (14, 19).

Le carbonate de lanthanum (Fosrenol®, comprimés à mâcher de 750 mg) est commercialisé et remboursé en Belgique depuis février 2007. Il s'est révélé être un excellent chélateur du phosphore. Il s'agit d'un métal rare (20). Il s'est montré, dans les études préliminaires, fort prometteur en termes d'efficacité dans la diminution du phosphore sérique (65% de bon contrôle du phosphore après 10 semaines) (21), par une réduction de l'absorption intestinale de phosphore proportionnelle à la dose. Son efficacité pour 750 à 3.000 mg par jour est identique à celle du carbonate calcique à la posologie de 1.500 à 9.000 mg, sans les aléas d'une élévation de la calcémie, retrouvée chez 20% des patients sous carbonate calcique, lors d'une étude multicentrique européenne dont la durée a été de 25 semaines (22). La tolérance apparaît bonne si la prise se fait pendant ou à la fin des repas. Des nausées légères apparaissent être les symptômes désagréables les plus fréquemment rapportés. Au vu des problèmes rencontrés avec l'autre métal lourd qu'est l'aluminium, la mise sur le marché du lanthanum n'a pu se réaliser qu'après de nombreuses études de sécurité (20). Une étude, très critiquée, chez le rat, indique néanmoins l'existence d'une accumulation dose-dépendante du carbonate de lanthanum notamment au niveau du foie (23). Les premières études avec plusieurs années de recul chez l'homme sont pour le moment rassurantes mais, par prudence, on évitera ce médicament en cas de maladie hépatique (20, 24-26). Des études sur de longues périodes sont donc attendues avec beaucoup d'intérêt, pour apprécier l'innocuité de ce chélateur.

**CONTRÔLE DE L'HYPERPARATHYROIDIE
SECONDAIRE : CALCIMIMÉTIQUE
(CINACALCET, MIMPARA®)**

L'hyperparathyroïdie secondaire constitue, comme rappelé plus haut, avec l'hyperphosphorémie, un risque de désordre osseux, mais aussi de morbi-mortalité, accru (4). Pour la combattre, outre un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie, le maintien d'un calcium ionisé normal est nécessaire. Pour y arriver, nous disposons, outre des sels calciques, de la vitamine D et ses analogues. Ce type de traitement permet l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et une diminution de la synthèse de la PTH (27). A un stade avancé d'insuffisance rénale, le taux circulant de vitamine D active est bas. Il est donc tentant de corriger ce manque par la prescription de vitamine active. Si ce point est utile en cas d'activité de remodelage osseux élevée, par contre, en cas d'os adynamique, ce traitement va invariablement augmenter le produit phosphocalcique circulant et générer un risque majoré de calcifications métastatiques. Le traitement par vitamine D active (vitamine D₃ dihydroxylée ou calcitriol, Rocaltrol® ou 1 alfa hydroxylée, l'alfacalcidol, 1 alfa Léo®), déjà ancien, reste une entreprise difficile, dont les résultats ne sont pas toujours ceux escomptés.

Les calcimimétiques représentent une nouvelle classe thérapeutique mise au point dans le domaine de la prise en charge de l'hyperparathyroïdie du patient dialysé. Ces molécules se lient aux récepteurs calciques (CaR) présents au niveau de la glande parathyroïde et en augmentent fortement la sensibilité au calcium circulant. Il s'agit d'une modulation allostérique positive qui induit un changement de configuration du récepteur calcium avec augmentation de sa sensibilité au calcium extracellulaire. Ces agents activent ainsi la cascade de rétrocontrôle négatif inhibant la sécrétion de parathormone (PTH) en quelques heures (2, 28). Les calcimimétiques, comme le cinacalcet (Mimpara®, présenté en comprimés à 30, 60 et 90 mg) ne diminuent pas seulement la PTH, mais aussi la calcémie et la phosphorémie et donc le produit phosphocalcique (29, 30). Dans le travail de Lindberg et al., la prise orale en une fois par jour de cinacalcet a permis d'observer, après 10 semaines, une diminution de la PTH de plus de 30% des valeurs de départ chez 65% des 294 patients sous traitement actif par rapport aux 13% dans le groupe contrôle de 101 patients dialysés recevant un placebo. Près de la moitié des patients (46%) atteignent la cible de PTH <300 pg/ml contre 9% sous placebo. Les seuls effets secondaires

observés ont été des nausées et des vomissements transitoires (31).

Dans un autre travail regroupant deux études de même protocole réalisées en Amérique du Nord pour l'une et en Europe et Australie pour l'autre, portant sur 26 semaines, 371 patients hémodialysés vont recevoir du cinacalcet pour traiter une hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée par les traitements conventionnels et vont être comparés à 370 sujets dits contrôles qui recevront un placebo. En fin de période de traitement (après 26 semaines), le taux de PTH s'abaissera en moyenne de 43% dans le groupe cinacalcet, alors qu'il augmentera en moyenne de 9% dans le groupe contrôle. Par ailleurs, 43% des patients recevant le cinacalcet se situent en dessous du seuil de 250 pg/ml de PTH par rapport à seulement 5% des patients sous placebo. En ce qui concerne la réduction de plus de 30% du taux de PTH, 64% des patients sous traitement actif présentent une telle réduction, alors que ce pourcentage n'est que de 11% dans le groupe placebo. L'efficacité, en termes de réduction de PTH > 30% a été la même pour des taux de PTH de départ entre 300 et 500 (61%), 500 et 800 (69%) ou > 800 pg/ml (63%) sous cinacalcet. Le produit phosphocalcique va diminuer de 15% sous cinacalcet. Par contre, il restera inchangé dans le groupe placebo (30). Enfin, en termes de manifestations indésirables, les calcimimétiques ont occasionné des nausées (32% *versus* 19% sous placebo) et des vomissements (30% *versus* 16% sous placebo). Ces effets de nausées étaient indépendants de la dose de cinacalcet. Par contre, les vomissements étaient proportionnels à la posologie de la molécule. Seulement 5% des patients sous traitement actif interrompent la prise contre 1% sous placebo pour ces problèmes gastriques.

Moe et al. viennent de résumer les données disponibles à partir de ces 3 études menées sur 26 semaines, portant sur un total de 1.136 patients hémodialysés (29). Ces patients étaient donc, soit traités avec du cinacalcet à la dose de 30 à 180 mg/jour (n=665), soit recevaient un placebo (n=471), dans des études randomisées contrôlées. Tous ces patients présentaient une hyperparathyroïdie secondaire réfractaire aux traitements classiques. Les résultats sont encourageants puisque 56% des patients sous cinacalcet contre 10% sous placebo verront leur PTH s'abaisser sous la barre des 300 pg/ml. Par ailleurs, 49% vont maintenir leur calcémie dans les cibles préconisées (Ca entre 2,1 et 2,37 mmol/l) contre 24% sous placebo. En ce qui concerne la phosphorémie qui doit

TABLEAU II : RÉSUMÉ CONCERNANT LES 3 NOUVELLES THÉRAPIES INTRODUITES EN DIALYSE

Nom	Indication	Efficacité	Effets secondaires	Mode d'administration	Remboursement
Sevelamer	hyperP	++	Gastrointestinaux	Per os avant ou après les repas	Bf
Lanthanum	hyperP	++(+)	Gastrointestinaux Contre-indiqué si problème hépatique	Per os avant ou après les repas	Bf
Cinacalcet	hyperPTH	+++	Gastrointestinaux	Per os	Bf

hyperP = hyperphosphorémie
hyperPTH = hyperparathyroïdie

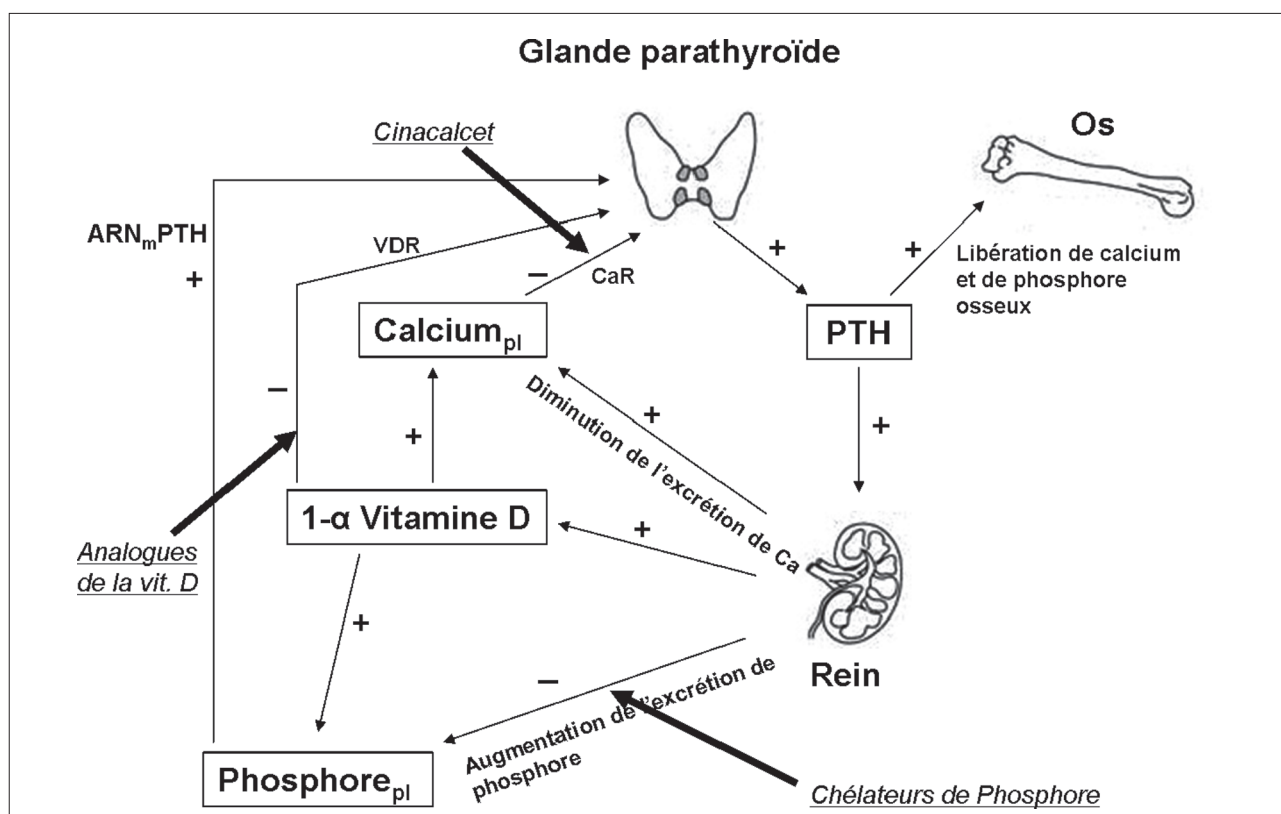


Figure 1 : Mécanisme d'action du cinacalcet et localisation des différents sites d'action des médicaments potentiels pour lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire

CaR : récepteurs calciques parathyroïdiens.

VDR : récepteur de la vitamine D parathyroïdienne.

PTH : parathormone.

ARN_mPTH : ARN messager de la parathormone.

Phosphore pl ; phosphore plasmatique modulé par le rein qui en augmente l'excrétion (non possible en dialyse) et par l'os qui en libère dans le plasma sous l'action de la PTH.

Calcium pl : calcium plasmatique dont la concentration augmente par l'action rénale et osseuse de la PTH.

+ : stimule ou augmente.

- : inhibe ou diminue.

idéalement se maintenir entre 3,5 et 5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l), 46% dans le groupe actif et 33% dans le groupe placebo atteindront cet objectif. Sous cinacalcet, 65% des sujets garderont un produit phosphocalcique inférieur à 55 mg²/dl² contre 36% dans le groupe sous placebo. Le blocage de la sécrétion de PTH semble réversible à l'arrêt du traitement (29).

Il reste à démontrer que ces effets remarquables sur le métabolisme phosphocalcique chez des patients en hyperparathyroïdie secondaire s'accompagneront d'une réduction de morbidité et surtout de mortalité. De même, la durée optimale du traitement et son efficacité au long cours restent à déterminer (32).

Il ne faudra pas initier ce traitement en présence d'une hypocalcémie vu le risque de son aggravation. De même, la prescription concomitante de calcium et/ou de vitamine D est parfois nécessaire pour contrer l'hypocalcémie induite par le cinacalcet. Il est par ailleurs important de savoir que les calcimimétiques sont des inhibiteurs des cytochromes P450. Ceci peut poser problème quand il existe un traitement concomitant avec des molécules à index thérapeutique étroit et métabolisées par ces mêmes cytochromes : citons, par exemple, le flécaïnide (Tambacor®), la thioridazine (Melleril®) et les antidépresseurs tricycliques. Il est aussi important d'adapter la posologie du cinacalcet en cas d'association avec d'autres inhibiteurs de la CYP3A4 comme les antimycotiques kétoconazole (Nizoral®) ou itraconazole (Sporanox®) et chez les fumeurs qui vont arrêter de fumer. Il convient également d'évoquer dans cet article le prix très élevé d'un traitement par cinacalcet soumis à un remboursement Bf à partir du 1er mars 2007 (33).

Sur le plan de la sécurité, un dosage hebdomadaire de calcium et, par quinzaine, de la PTH, est nécessaire au début du traitement.

La figure 1 et le tableau II expliquent le site d'action et les modalités pratiques lors de l'utilisation de ces nouveaux agents.

CONCLUSION

Les nouveaux chélateurs du phosphore sans calcium et les calcimimétiques sont donc actuellement considérés comme des avancées thérapeutiques majeures dans la prise en charge de l'hyperphosphorémie et de l'hyperparathyroïdie chez le patient dialysé (Tableau II). Leur efficacité à long terme et les avantages en termes de morbi-mortalité font l'objet d'études toujours en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, **42**, S1-201.
2. Goodman WG.— Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 2-8.
3. Oprisiu R, Hottelart C, Ghitsu S, et al.— Ostéodys-trophie rénale (I): diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques. *Néphrologie*, 2000, **21**, 229-237.
4. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.— Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 607-617.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.— Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 2208-2218.
6. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al.— Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2131-2138.
7. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al.— Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2005, **68**, 429-436.
8. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al.— Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2005, **67**, 1179-1187.
9. Delanaye P, Krzesinski JM.— Nouveautés à propos du métabolisme du phosphore. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 189-197.
10. D'Haese PC, Couttenye MM, De Broe ME.— Diagnosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 74-79.
11. Katopodis KP, Andrikos E, Pappas M, et al.— Effectiveness of aluminum hydroxide timing administration in relation to meals in controlling hyperphosphatemia in dialysis patients. *Int J Artif Organs*, 2005, **28**, 803-807.
12. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.— Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1478-1483.
13. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al.— Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 2037-2040.
14. Nolan CR, Qunibi WY.— Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *Kidney Int Suppl*, 2005, S13-S20.
15. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al.— Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 2907-2914.
16. Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, et al.— Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 582-588.

17. Hergesell O, Ritz E.— Phosphate binders in uraemia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoeconomics. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 14-17.
18. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al.— Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, **71**, 438-441.
19. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al.— Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int*, 2004, **65**, 1914-1926.
20. Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR, et al.— Lanthanum: a safe phosphate binder. *Semin Dial*, 2006, **19**, 195-199.
21. Al Baaj F, Speake M, Hutchison AJ.— Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, **20**, 775-782.
22. Hutchison AJ, Maes B, Vanwallegem J, et al.— Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract*, 2005, **100**, c8-19.
23. Lacour B, Lucas A, Auchere D, et al.— Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int*, 2005, **67**, 1062-1069.
24. Brancaccio D, Cozzolino M.— Lanthanum carbonate: time to abandon prejudices? *Kidney Int*, 2007, **71**, 190-192.
25. Finn WF.— Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2006, **65**, 191-202.
26. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al.— Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, **21**, 2217-2224.
27. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ.— Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int*, 2002, **62**, 367-374.
28. Steddon SJ, Cunningham J.— Calcimimetics and calcilytics--fooling the calcium receptor. *Lancet*, 2005, **365**, 2237-2239.
29. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al.— Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*, 2005, **67**, 760-771.
30. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al.— Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1516-1525.
31. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al.— Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 800-807.
32. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, et al.— Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis*, 2006, **47**, 715-726.
33. White CA, Jaffey J, Magner P.— Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, **71**, 312-317.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Delanaye, service de Dialyse, CHU Sart Tilman, Domaine Universitaire B35, 4000 Liège, Belgique.