

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypoparathyroïdie (*)

Centre de référence des maladies rares du métabolisme
du calcium et du phosphate

Juillet 2017



DÉFINITION DU SYNDROME D'HYPOPARATHYROÏDIE

Les cellules parathyroïdiennes synthétisent et stockent l'hormone parathyroïdienne (PTH) dans des vésicules. En cas d'hypocalcémie le récepteur sensible au calcium (*Calcium Sensing Receptor* ou CaSR) est inactivé, ce qui induit une stimulation de la sécrétion de PTH. Cette dernière va stimuler la libération de calcium de l'os, augmenter la réabsorption rénale de calcium et augmenter la synthèse rénale de calcitriol, favorisant ainsi la réabsorption intestinale de calcium. Ces actions vont permettre le maintien de la calcémie.

L'hypoparathyroïdie est l'ensemble des manifestations (cliniques et biologiques) survenant lorsque la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes est insuffisante pour maintenir des concentrations normales de calcium (ionisé) extracellulaire. Les signes cliniques sont principalement ceux de l'hypocalcémie et le diagnostic est alors évoqué devant l'association biologique d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphatémie, et d'une concentration sanguine de PTH inappropriée (nulle ou basse ou dans l'intervalle des valeurs normales).

Quelle qu'en soit la cause, l'hypoparathyroïdie peut se manifester par des signes cliniques d'hypocalcémie mais peut aussi être asymptomatique. Chez la femme, la grossesse peut être une circonstance de découverte.

Il est important de noter que, pour l'enfant, deux périodes sont à fort risque d'hypocalcémie symptomatique en raison des besoins accrus en calcium liés à la croissance rapide : la petite enfance (jusqu'à 2 ans) et l'adolescence (à partir du début de la puberté et jusqu'à la fin de la croissance).

L'hypoparathyroïdie répond à trois grands cadres nosologiques :

- Les hypoparathyroïdies acquises :
 - post-chirurgicales : chez l'adulte, c'est de loin la cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie ; elle peut survenir après toute chirurgie du cou mais principale-

(*) Nous remercions les trois principaux auteurs de nous avoir autorisés à reproduire ce texte.

- ment suite à deux types d'intervention : après parathyroïdectomie ou après chirurgie thyroïdienne (3-4 % d'hypoparathyroïdie définitive) ;
- post-radiothérapie du cou ;
 - par infiltration des glandes parathyroïdes (comme dans la maladie de Wilson, l'hémochromatose primaire ou secondaire, l'amylose, la thalassémie majeure ou la tuberculose) ;
 - auto-immune due à des anticorps dirigés contre le CaSR ou contre NALP5.
- Les hypoparathyroïdies congénitales. Les mécanismes conduisant à une hypoparathyroïdie sont multiples :
 - Atteinte de l'embryogenèse des glandes parathyroïdes :
 - Syndrome de Di George (SDG ou syndrome vélocardio-facial) : cause à ce jour la plus fréquente des anomalies embryologiques des glandes parathyroïdes (1/4000 naissances vivantes), avec une hypoplasie voire une agénésie des glandes parathyroïdes et du thymus. Une large délétion hémizygote de la région 22q11.21-q11.23 (identifiable par hybridation *in situ* ou FISH) entraîne la perte d'une quarantaine de gènes. Les mutations d'un des gènes de la région TBX1 sont associées aux 5 phénotypes majeurs du syndrome de Di George (dysmorphie faciale, cardiopathie, hypoplasie du thymus, insuffisance vélo-pharyngée avec fente palatine et hypoparathyroïdie). Le spectre phénotypique est large pouvant associer une dysmorphie faciale, des malformations cardiaques, des infections à répétition et des troubles du comportement. Dans un petit nombre de cas de SDG, des défauts d'autres chromosomes ont été identifiés notamment en 10p13.
 - Syndrome APECED (*Autoimmune Poly Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*) : même s'il s'agit d'une pathologie auto-immune rare (1/80000), elle s'intègre dans une forme familiale de transmission récessive autosomique, due à une mutation du gène AIRE, qui débute le plus souvent dans la petite enfance. L'hypoparathyroïdie est le symptôme le plus fréquent (80-95 % des cas).
 - Anomalie du gène *GCMB* codant pour la protéine Glial Cell Missing B (GCMB) : ce facteur de transcription est impliqué dans l'embryogenèse puis dans le maintien des cellules parathyroïdiennes pendant la vie fœtale ; plus tard, GCMB participe à la régulation de la synthèse de PTH en régulant l'expression du CaSR.
 - Syndrome HDR (*Hypoparathyroidism-Deafness-Renal dysplasia*) dû à une haplo-insuffisance de GATA3 qui est un facteur de transcription intervenant dans l'embryogenèse des glandes parathyroïdes, du rein et de l'oreille interne.
 - Les syndromes HRD (*Hypoparathyroidism-Retardation-Dysmorphism*) ou syndrome de Kenny-Caffey 1 (KCS1) et HRD-Sanjad-Sakati dus à une anomalie du gène *TBCE*. Le syndrome de Kenny-Caffey 2 (KCS2) est dû à une anomalie du gène *FAM111A*. L'hypoparathyroïdie s'associe à un retard de croissance intra-utérin puis à un retard statural sévère, un retard mental, une microcéphalie, une dysmorphie faciale, et des anomalies osseuses dans le KCS2 et une ostéopétrose et une microphthalmie dans le KCS1.
 - ❖ Hypoparathyroïdie autosomique récessive liée à l'X par mutation du gène *SOX3*.
 - Défauts de production ou de sécrétion de PTH :
 - Les hypocalcémies autosomiques dominantes par activation de la voie de signalisation du CaSR causées par des mutations du gène *CASR* ou par des mutations du gène *GNA11* codant pour, la protéine $G_{q/11}$ impliquée dans la voie de signalisation du CaSR. L'hypoparathyroïdie autosomique dominante due à des mutations activatrices du CaSR est la cause la plus fréquente des formes génétiques isolées.
 - Les hypoparathyroïdies causées par des mutations du gène codant pour la PTH.
 - Les maladies mitochondriales : le syndrome de Kearns-Sayre peut associer des atteintes du système nerveux central ou périphérique, des signes oculaires, une myopathie, une atteinte cardiaque, une surdité de perception, des troubles endocriniens (dont l'hypoparathyroïdie) et une tubulopathie rénale. Les atteintes endocriniennes, notamment l'hypoparathyroïdie, peuvent précéder les atteintes neurologiques.
 - Les hypoparathyroïdies transitoires ou fonctionnelles :
 - L'hypoparathyroïdie néonatale par hypercalcémie maternelle : l'hypercalcémie chez la femme enceinte freine le développement des glandes parathyroïdes fœtales ; à sa naissance, l'enfant nécessite un temps d'adaptation (de quelques jours à quelques semaines) pour rétablir une sécrétion normale de PTH.
 - Les dysmagnésémies : l'hypomagnésémie peut entraîner un défaut de sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes mais peut aussi entraîner une résistance à l'action périphérique (osseuse et rénale) de la PTH ; à l'opposé, l'hypermagnésémie (plus rare et le plus souvent iatrogène) entraîne une inhibition de la sécrétion de PTH et de la réabsorption rénale de calcium (probablement par son action compétitive sur le CaSR).
 - L'intoxication alcoolique aiguë dont le mécanisme est mal connu.
- L'hypoparathyroïdie est plus volontiers d'origine génétique qu'acquise chez l'enfant (l'inverse étant vraie chez l'adulte) ce qui n'implique pas forcément un diagnostic en période néonatale car elle peut être de révélation tardive. En effet, l'hypocalcémie peut devenir symptomatique plus tardivement durant l'enfance, voire durant la vie adulte, lorsque certains facteurs environnementaux s'ajoutent.

SYNTHÈSE MÉDECIN TRAITANT

I. - INTRODUCTION

A) Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est de détailler aux professionnels de santé impliqués la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un(e) patient(e) atteint(e) d'une hypoparathyroïdie. C'est un outil pragmatique auquel le médecin traitant (en concertation avec le médecin spécialiste) peut se référer pour la prise en charge de la maladie, considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

B) Méthode

Après analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré conformément à la méthodologie publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaires. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un comité d'experts pour relecture (*Annexe 1*). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient souffrant d'une hypoparathyroïdie, dont le dépistage est fait par les médecins traitants et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication de l'hypoparathyroïdie et dont la prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de compétence ou en lien avec ces derniers. Ce PNDS ne détaille pas la prise en charge globale des syndromes qui s'associent à l'hypoparathyroïdie (APECED, Di George, Kearns Sayre...) et ne concerne pas les pseudohypoparathyroïdies (syndromes de résistance à la PTH).

II. - BILAN INITIAL

A) Objectifs principaux

- Savoir penser à une hypocalcémie devant certains symptômes (*cf. infra*).
- Évoquer l'hypoparathyroïdie devant une hypocalcémie.
- Confirmer l'hypoparathyroïdie : diagnostic positif d'hypoparathyroïdie et élimination des diagnostics différentiels d'hypocalcémie.
- Rechercher la cause de l'hypoparathyroïdie : congénitale *versus* acquise.
- Rechercher les complications de l'hypoparathyroïdie.
- Rechercher les autres atteintes d'organes pouvant s'associer à l'hypoparathyroïdie.

- Proposer une prise de contact avec un centre de compétence/référence.
- Établir un parcours de soin adapté à l'hypoparathyroïdie et l'âge du patient.

B) Professionnels impliqués

Le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les médecins urgentistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme associé voire une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste ou traitant, en concertation avec le centre de référence et/ou de compétence.

1) Pour le dépistage, tout professionnel de santé peut être impliqué, en particulier :

- Médecins généralistes et pédiatres.
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues.
- Généticiens.
- Médecins urgentistes confrontés à une complication révélatrice.
- Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues, ophtalmologistes, psychiatre, etc.).
- Biologistes.
- Néphrologues et pédiatres néphrologues.
- Cardiologues.
- Neurologues.
- Chirurgiens (en particulier des glandes endocrines) et radiothérapeutes.
- Dentistes, stomatologistes, chez l'enfant en particulier.

2) Pour la confirmation de l'hypoparathyroïdie et la recherche de la cause :

- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues.
- Néphrologues et pédiatres néphrologues.
- Biologistes.
- Généticiens.
- Dermatologues, infectiologues.
- Radiologues.
- Cardiologues.
- Chirurgiens (en particulier des glandes endocrines) et radiothérapeutes.
- Immunologistes.
- Paramédicaux : infirmier(ère)s, conseillers en génétique.

3) Pour le dépistage et la prise en charge des complications liées à l'hypoparathyroïdie :

- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues (polyendocrinopathies auto-immunes : dépistage d'autres atteintes endocriniennes : thyroïde, surrénales, ovaires, etc.).
- Biologistes, immunologistes.
- Dermatologues, infectiologues.
- Gastroentérologues, hépatologues.

- Gynécologues.
- Neurologues.
- Radiologues.
- ORL, neurologues.
- Paramédicaux : infirmier(ère)s, diététicien(ne)s, cadres de soins, coordination de soins.
- Ophtalmologistes.
- Néphrologues, pédiatres néphrologues et urologues.
- Médecins traitants.
- Pneumologues.
- Dentistes, stomatologistes.

4) Pour le dépistage et la prise en charge des complications liées au traitement spécifique de l'hypoparathyroïdie :

- Radiologues.
- Néphrologues, pédiatres néphrologues et urologues.
- Biologistes.
- Ophtalmologistes
- Médecins traitants, pédiatres.

C) Démarche diagnostique

1) Évoquer une hypoparathyroïdie

a) Devant une symptomatologie clinique de l'hypocalcémie

La symptomatologie clinique de l'hypocalcémie est variable et peu spécifique. L'hypocalcémie peut être modérée et latente (en général, bien tolérée), mais aussi très sévère et menaçant le pronostic vital. La profondeur de l'hypocalcémie, sa rapidité d'installation, l'âge du patient et la cause rendent compte de la variabilité des manifestations cliniques et de leur gravité potentielle.

- Hypocalcémie d'installation aiguë : malaise du nourrisson, convulsions généralisées, laryngospasme, troubles du rythme cardiaque avec retentissement clinique (tachycardie ventriculaire voire torsade de pointe), insuffisance ventriculaire.
- Manifestations plus frustes de l'hypocalcémie : troubles de l'excitabilité neuromusculaire (paresthésies, tétanie, crampes, fatigabilité à l'effort), troubles du rythme cardiaque avec retentissement électrique (allongement du segment QT), troubles de l'attention et des performances scolaires, mauvais état dentaire (altération de l'émail signant une hypocalcémie ancienne chronique).
- Manifestations psychiques de l'hypocalcémie : elles peuvent se rencontrer chez l'adulte et le grand enfant comme la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, les pertes de mémoire, l'agitation mais aussi l'irritabilité.

Les signes latents d'hypocalcémie peuvent être cherchés à l'examen clinique par les manœuvres permettant de révéler les signes de Trousseau (contraction des muscles de la main en « main d'accoucheur » lors de l'instauration d'une ischémie en aval du coude) et de Chvostek (contraction de la joue et de la lèvre supérieure à la percussion de la face).

b) Cas particuliers

► Chez le nouveau-né

Toute hypocalcémie chez le nouveau-né, qu'elle soit de révélation clinique aiguë ou diagnostiquée au cours d'un examen biologique systématique, doit de principe faire évoquer le diagnostic d'hypoparathyroïdie. En effet, c'est en période néonatale que les hypoparathyroïdies congénitales sévères se révèlent.

La deuxième cause particulière en période néonatale est l'hypoparathyroïdie fonctionnelle par sidération des parathyroïdes fœtales, secondaire et/ou réactionnelle à une hypercalcémie maternelle quelle qu'en soit la cause (hyperparathyroïdie primitive maternelle non ou sous-traitée, hypoparathyroïdie maternelle sur-traitée). L'exploration chez la maman permettra de différencier une hypoparathyroïdie congénitale d'une hypoparathyroïdie fonctionnelle due à une cause maternelle.

► Chez l'enfant

Une hypocalcémie chez l'enfant peut révéler tardivement une hypoparathyroïdie de cause génétique.

Tout enfant présentant une crise convulsive inaugurale doit bénéficier d'une mesure de la calcémie. En cas de crise convulsive hyperthermique atypique, une calcémie doit également être mesurée. En effet, tout syndrome fébrile majeure les besoins calciques et il y a alors un risque de décompensation d'une situation clinique jusque-là stable et donc méconnue.

Il est également indispensable de penser à mesurer la calcémie en présence d'un syndrome épileptique récidivant si celle-ci n'a jamais encore été mesurée.

La présence d'autres signes associés (syndromes malformatifs) peut faire évoquer le diagnostic d'hypoparathyroïdie.

► Après une chirurgie ou une radiothérapie du cou

Même si l'hypoparathyroïdie est une complication post-opératoire rare de la chirurgie du cou, il s'agit de la cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie chez l'adulte : principalement, lors de thyroïdectomies (qu'elles soient totales, surtout, ou partielles, plus rarement) mais aussi les chirurgies des parathyroïdes (dans le cadre d'une hyperparathyroïdie primitive notamment) ou après une radiothérapie de la région cervicale même locale. Savoir si la chirurgie/radiothérapie a concerné une (ou plusieurs) glande(s) parathyroïde(s) (abord uni- ou bilatéral) peut être utile mais l'ensemble de ces interventions devrait être suivi par une mesure de la calcémie (à jeun) dans les quelques heures à quelques jours suivant l'intervention : le nadir de la calcémie se situe habituellement entre 24 et 48 heures après la chirurgie. Compte tenu d'une chirurgie qui peut être réalisée en ambulatoire, cette surveillance est nécessaire en ville. La conséquence est le plus souvent une hypoparathyroïdie partielle et transitoire : elle régresse dans les quelques semaines à quelques mois (en pratique 3 à 6 mois) après l'intervention et ne nécessite alors qu'un traitement symptomatique et une surveillance

clinique et biologique pendant la même période. En revanche, une hypoparathyroïdie partielle (la sécrétion de PTH persiste mais ne permet pas de maintenir une calcémie normale) voire totale (plus aucune sécrétion de PTH n'est détectable) doit être rapidement dépistée par une mesure de la calcémie (à jeun) et une mesure de la concentration circulante de PTH concomitante, le cas échéant. Le diagnostic d'hypoparathyroïdie chronique est retenu lorsque l'hypoparathyroïdie persiste plus de 3 à 6 mois après l'intervention cervicale. Il est possible que le diagnostic d'hypoparathyroïdie ne soit retenu que plusieurs mois à années après l'intervention ou l'irradiation au niveau du cou.

► **Devant des signes radiologiques d'hypoparathyroïdie/hypocalcémie**

Il n'y a pas de signes radiologiques osseux pathognomoniques de l'hypoparathyroïdie. Cependant, en raison de l'absence de remodelage osseux dû à la carence en PTH, des corticales épaissies sur les os longs peuvent être retrouvées mais ce signe est subjectif.

► **Devant une complication de l'hypocalcémie**

► *Cataracte*

La découverte d'une cataracte congénitale est une présentation classique de l'hypoparathyroïdie néonatale et doit faire chercher une hypocalcémie associée à un défaut de sécrétion de PTH chez l'enfant. Cependant, une cataracte survenant chez l'adulte jeune (voire l'adolescent), donc dans un contexte inhabituel, doit faire mesurer la calcémie à jeun.

► *Anomalies dentaires*

Des anomalies dentaires peuvent être retrouvées dans l'hypoparathyroïdie chronique, si elle est présente pendant la période de formation des dents : hypoplasie amélaire (défaut de formation de l'émail dentaire), susceptibilité accrue à la carie dentaire.

► *Calcifications diverses*

L'hypoparathyroïdie, sans que le mécanisme n'en soit clairement élucidé, est classiquement compliquée de calcifications dans certains organes cibles (cerveau, rein, cf. *infra*) mais elles peuvent aussi survenir dans n'importe quel tissu mou comme le tissu sous-cutané, les muscles, le cœur et les vaisseaux et valves cardiaques. Toute calcification des tissus mous sans cause doit faire mesurer la calcémie à jeun.

► *Complications rénales*

Les complications rénales de l'hypoparathyroïdie sont les calculs rénaux, la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale. Sans que l'on en connaisse spécifiquement l'incidence, elles sont largement favorisées par le traitement mais peuvent être la circonstance de la découverte de l'hypoparathyroïdie.

► *Système Nerveux Central (SNC)*

Les atteintes du SNC sont principalement le syndrome de Fahr et les convulsions, les deux pouvant être associées.

Le syndrome de Fahr, est caractérisé par des calcifications cérébrales, principalement des noyaux gris centraux. Les convulsions peuvent survenir uniquement en raison d'épisodes d'hypocalcémie ou être associées à d'autres facteurs favorisants : lésions du SNC, hyperthermie chez l'enfant, etc. Ces situations doivent faire mesurer la calcémie et chercher une hypoparathyroïdie. À noter, chez l'adulte, les imageries étant fréquemment réalisées pour d'autres indications, il est fréquent de retrouver des calcifications cérébrales isolées dont la signification clinique est inconnue et qui n'est pas nécessairement associée à l'hypoparathyroïdie.

► *Anomalies radiologiques*

Chez l'enfant, une ostéocondensation locale peut être observée : elle se traduit par des bandes denses au niveau des métaphyses des os longs, un épaississement des os de la voûte du crâne et parfois des stries d'arrêt de croissance. Des calcifications des noyaux gris centraux, mais parfois touchant l'encéphale de façon plus diffuse, sont classiques (syndrome de Fahr) et témoignent d'une hypocalcémie chronique ; elles sont généralement sans manifestations cliniques et souvent de découverte fortuite au décours d'une imagerie cérébrale demandée dans un autre cadre (traumatisme crânien, céphalées chroniques).

Chez l'adulte, si une ostéodensitométrie est réalisée, une augmentation de la densité minérale osseuse peut être observée.

► **Découverte de façon fortuite au cours d'un examen biologique motivé par une autre raison**

L'hypocalcémie peut être totalement asymptomatique. Il est alors possible qu'une mesure de la calcémie soit trouvée basse dans le cadre d'un « bilan systématique ». Même en l'absence de symptôme (clinique, radiologique ou biologique), l'hypoparathyroïdie doit être suspectée.

► **Bilan syndromique**

Certaines pathologies (le plus souvent génétiques ou chromosomiques) peuvent être associées à une hypocalcémie, en général latente initialement. Il faut donc mettre en place un suivi de la calcémie pour les patients présentant par exemple : un syndrome de Di-George, diagnostiqué le plus souvent en période anténatale ou néonatale dans le cadre d'une cardiopathie ; un syndrome HDR dont la porte d'entrée peut être une surdité ou des anomalies rénales ; un syndrome HRD ; une pathologie auto-immune ; après une intervention au niveau du cou, etc.

► **Dépistage familial**

Lorsqu'une maladie héréditaire du métabolisme minéral (principalement du calcium) est mise en évidence pour un patient index, une enquête génétique doit être menée chez ses ascendants, collatéraux et/ou descendants du premier degré, en fonction du mode de transmission. Parfois, la mesure de la calcémie à jeun peut suffire comme pour l'hypocalcémie autosomique dominante. Cependant, après conseil génétique, la recherche de la mutation en cause chez les apparentés du premier degré est néces-

saire pour assoir le diagnostic. Si la mutation familiale pathogène est retrouvée malgré l'absence d'hypocalcémie, un suivi adapté de la pathologie est proposé au patient, incluant la calcémie.

2) Confirmer le diagnostic d'hypoparathyroïdie

Le diagnostic d'hypoparathyroïdie est biologique :

- La **calcémie à jeun est basse** ($< 2,20$ mmol/l ou < 88 mg/l) quel que soit l'âge. Pour être correctement interprétée, elle doit toujours être confrontée à la protidémie (ou l'albuminémie) concomitante. Dans de nombreuses circonstances pathologiques, il peut exister des hypocalcémies transitoires, essentiellement liées à une hypoprotidémie. Dans ce cas, la mesure de la concentration sérique du calcium ionisé (qui représente plus de 50 % du calcium circulant total) apporte un argument positif complémentaire pour le diagnostic d'hypocalcémie : il représente la forme « active » du calcium et il s'agit de la valeur qui est régulée par la sécrétion de PTH. Il est diminué lorsque la concentration est $< 1,15$ mmol/l (47 mg/l). Cependant, sa mesure nécessite des conditions pré-analytiques et analytiques très strictes (échantillon maintenu en anaérobiose, prélèvement sans garrot, acheminement dans la glace dans les minutes suivant son prélèvement) qui ne permettent pas de retenir sa réalisation en routine de ville. En l'absence d'hypoprotidémie, la valeur de la calcémie totale est fiable ; il ne faut pas utiliser la valeur de calcémie corrigée qui se trouve alors faussée par la formule de calcul. La concentration de calcium ionisé peut être mesurée dans le plasma.
- Associées à cette hypocalcémie, la concentration circulante de **PTH est soit basse, (voire indosable)**, en particulier chez l'enfant ou dans les hypoparathyroïdies totales, soit **dans l'intervalle de la normalité**, en particulier chez l'adulte et dans les hypoparathyroïdies partielles. À noter, la concentration circulante de PTH doit être mesurée de façon concomitante à celle du calcium (qui doit être basse au même moment) pour retenir le diagnostic d'hypoparathyroïdie. Il est important de noter que plusieurs kits de mesure de la PTH existent : en fonction du fabricant, les valeurs peuvent être extrêmement différentes. Il faut donc toujours se référer aux normes utilisées par le laboratoire d'analyse médicale qui effectue la mesure et qui sont adaptées à la technique utilisée.
- La **phosphatémie à jeun** est le plus souvent dans les valeurs hautes de la normale ou **augmentée**. Chez l'enfant et l'adolescent, cette mesure doit être interprétée en fonction de l'âge ([Annexe 3](#)).
- En l'absence de traitement, la **calciurie à jeun est basse** (chez l'enfant on peut raisonner sur la calciurie non à jeun), **adaptée à l'hypocalcémie**. Attention, la calciurie peut être conservée dans certains cas et orienter vers des mutations activatrices du CaSR ou des protéines de sa voie de signalisation.
- La mesure de la **magnésémie** permet de mettre en évidence une cause curable d'hypoparathyroïdie : corriger une hypomagnésémie peut permettre de guérir une hypoparathyroïdie fonctionnelle. Par exemple, les inhibiteurs de la pompe à proton peuvent induire des

hypomagnésémies curables d'origine digestive. À noter, l'hypoparathyroïdie peut aussi être à l'origine d'une excrétion urinaire accrue de magnésium : la correction de la magnésémie ne permet alors pas de guérir l'hypoparathyroïdie.

Devant toute hypocalcémie (quelle qu'en soit la cause), des explorations complémentaires sont indispensables. Cependant, le bilan minimum dépend de la situation clinique :

- S'il s'agit d'un patient adulte asymptomatique (ou symptomatique mais que le traitement peut attendre la réalisation des prélèvements) : la calcémie, la phosphatémie, la magnésémie et la concentration circulante de PTH doivent être mesurées à jeun ; le capital en 25(OH)vitamine D doit être mesuré, de même que la calciurie (et la créatininurie) au cours d'un recueil des urines des 24 heures en l'absence de traitement.
- S'il s'agit d'un patient adulte symptomatique (et qu'un traitement doit être rapidement mis en œuvre) : la calcémie, la phosphatémie, la magnésémie, la concentration circulante de PTH, le capital en 25(OH)vitamine D et la calciurie et créatininurie sur échantillon doivent être mesurés. La calciurie au cours d'un recueil des urines des 24 heures aidera à l'adaptation du traitement.
- Chez l'enfant, les examens ne doivent pas retarder la mise en route d'un traitement (surtout en cas d'urgence clinique) : la calcémie, la phosphatémie, la magnésémie, la concentration circulante de PTH, le capital en 25(OH)vitamine D, la calciurie et la créatininurie sur échantillon sont suffisants et nécessaires. Le prélèvement urinaire ne doit pas retarder la mise en route du traitement car il n'est pas indispensable au diagnostic.
- Si l'hypocalcémie est diagnostiquée en période néonatale, les mêmes explorations que chez l'adulte asymptomatique doivent être effectuées chez les deux parents, en priorité chez la maman.

D) Démarche étiologique

Le diagnostic d'une hypoparathyroïdie repose donc sur l'association d'une hypocalcémie et d'une concentration circulante de PTH basse et/ou inadaptée à l'hypocalcémie. La phosphatémie élevée sera un élément fort dans la suspicion diagnostique.

Une fois ce diagnostic retenu, l'enquête étiologique est indispensable, non pas tellement pour le traitement qui reste symptomatique et identique quelle que soit la cause, mais pour les cibles et les adaptations thérapeutiques qui peuvent varier et surtout pour mettre en place un suivi adapté à la pathologie.

1) Contexte prédisposant à l'hypoparathyroïdie

a) Intervention du cou (chirurgie ou radiothérapie)

Toute intervention cervicale devrait être précédée d'une mesure de la calcémie à jeun pour ne pas méconnaître une hypoparathyroïdie préexistante ou une hypercalcémie dans le cadre d'une hyperparathyroïdie primitive de découverte qui serait alors fortuite. De même, toute intervention du cou devrait être suivie d'une calcémie à jeun

dans les 24 heures suivant la chirurgie. En cas de doute, cette mesure doit être répétée les jours suivants et à chaque nouvelle intervention. En cas d'hypocalcémie survenant après l'intervention, le bilan minimal (cf. section C.2) doit être réalisé et le diagnostic d'hypoparathyroïdie post-intervention cervicale peut être retenu. En cas de symptômes cliniques, le traitement doit être entrepris avant les résultats des explorations.

En cas de chirurgie du cou, le patient doit être informé avant l'intervention du risque d'hypoparathyroïdie post-opératoire, des thérapeutiques disponibles et du suivi nécessaire.

b) Syndrome évocateur

Lors d'un syndrome évocateur (syndrome de Fahr, de Di George, etc.), la mesure de la calcémie à jeun (basse) associée à une concentration circulante de PTH basse (voire effondrée) suffisent à retenir le diagnostic d'hypoparathyroïdie dans le cadre du syndrome, s'il n'y a pas d'autre cause évidente comme une intervention cervicale (en particulier chez l'adulte).

c) Formes familiales

Dans le cadre des formes familiales, le diagnostic peut être retenu sur l'anamnèse et l'absence d'autre cause évidente comme une intervention cervicale (en particulier chez l'adulte). Il faut tout de même mesurer la calcémie à jeun, la phosphatémie et la concentration circulante concomitante de PTH. Il faut que le mode de transmission soit compatible avec l'étiologie familiale connue. Dans le cadre des maladies génétiques/chromosomiques, une étude moléculaire peut être nécessaire afin d'étayer le diagnostic.

d) Âge

Chez l'enfant (moins souvent soumis à des interventions du cou), les causes génétiques/chromosomiques sont de loin les plus fréquentes. Elles ne doivent cependant pas faire oublier les causes infiltratives et auto-immunes. Une enquête familiale est utile le plus souvent. La mesure de la calcémie à jeun (+/- associée à la mesure concomitante de la concentration circulante de PTH et de phosphate sanguin) chez les apparentés du premier degré (famille nucléaire) permet d'étayer le mécanisme de transmission.

e) Hypoparathyroïdie de découverte fortuite

Dans le cadre d'une hypoparathyroïdie de découverte fortuite (« bilan systématique »), l'anamnèse est l'élément déterminant : chez l'adulte, une intervention du cou ou des antécédents de radiothérapie cervicale, doivent être recherchés à l'interrogatoire et à l'examen clinique. L'historique des mesures de calcémies antérieures est aussi utile. En l'absence de cause chirurgicale, la recherche d'autres endocrinopathies (insuffisance surrénalienne en particulier) ou candidose doit faire suspecter un syndrome APECED. Par ailleurs, une enquête familiale (interroga-

toire et mesure de la calcémie à jeun) chez les apparentés du premier degré est nécessaire et pourra orienter vers une cause héritée. Dans ce même cadre, la recherche d'une dysmorphie et de signes en faveur d'une maladie systémique ne doit pas être oubliée. Les analyses moléculaires et la recherche d'anticorps sont alors utiles. L'hypoparathyroïdie idiopathique nécessite le plus souvent le recours à un centre de référence/compétence pour un bilan exhaustif avant de retenir un diagnostic.

III. - PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A) Objectifs

L'hypoparathyroïdie est une maladie qui peut être aiguë (de quelques heures à quelques mois) dans un contexte post-opératoire. En dehors de ces formes transitoires, elle est toujours définitive. Les objectifs de la prise en charge d'un patient souffrant d'une hypoparathyroïdie sont divers mais ciblent un traitement minimal efficace afin de limiter la survenue de complications dues au traitement lui-même tout en permettant la meilleure qualité de vie possible et donc l'absence de symptomatologie invalidante liée à l'hypocalcémie.

1) Éviter les situations d'hypocalcémies aiguës menaçantes

a) Maintenir des concentrations de calcium compatibles avec le développement (chez l'enfant) et limitant la survenue de signes cliniques d'hypocalcémie : elles sont en général supérieures à 1,80 mmol/l mais peuvent dépendre de chaque patient.

b) Proposer une éducation thérapeutique adaptée à la cause de l'hypoparathyroïdie pour ne pas se retrouver en situation aiguë et/ou permettre au patient de savoir gérer cette situation aiguë avant l'intervention d'un personnel de santé. Éviter les complications iatrogènes du traitement en trouvant le bon compromis entre absence de symptomatologie et absence de complications. Pour ce faire, les objectifs thérapeutiques varient selon les pathologies présentées, l'âge du patient et la réponse individuelle. Proposer un suivi (clinique, biologique et radiologique) adapté à la pathologie présentée et à chaque patient(e). Adapter le traitement aux événements de la vie : puberté, grossesse, chirurgie, ménopause.

c) Permettre de maintenir la meilleure qualité de vie possible

B) Professionnels impliqués

Le médecin traitant référent est en première ligne chez les adultes dans la prise en charge au quotidien. Le pédiatre référent (ville ou hôpital général) est indispensable pour la coordination du parcours de soin de l'enfant. Tout patient doit avoir un médecin référent (médecin traitant, pédiatre endocrinologue, néphrologue, rhumatologue...) qui coordonnera la prise en charge globale et le suivi

avec les autres confrères (néphrologue, rhumatologue, chirurgien-dentiste, diététicienne, milieu scolaire et socio professionnel ...).

C) Information et éducation thérapeutique des patients

1) Éducation thérapeutique

Que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, tout patient ayant une hypoparathyroïdie chronique devrait avoir accès à un programme d'éducation thérapeutique au cours duquel les mécanismes (simples), les symptômes et les principes de la prise en charge (en termes de suivi, de thérapeutique, de diététique) devraient être abordés afin de faciliter l'adhérence et le pronostic. De plus, ces programmes permettent de préparer les patients à reconnaître les signes d'une hypocalcémie aiguë ainsi que d'apprendre la conduite à tenir en cas d'urgence. Chez les enfants, les parents (ou au moins un proche amené à aider le patient) devraient participer au programme d'éducation thérapeutique.

2) Conseil génétique

Dans le cadre du suivi des formes génétiques d'hypoparathyroïdie, il est important pendant l'adolescence et lors d'un souhait de parentalité de s'assurer que le sujet connaît le mode de transmission de sa maladie et qu'il/elle est informé(e) des modalités éventuelles de diagnostic prénatal ou de diagnostic pré-symptomatique précoce au cours d'une consultation de conseil génétique dédiée.

D) Traitement d'urgence de l'hypocalcémie

Le traitement d'urgence de l'hypoparathyroïdie nécessite d'évaluer les critères d'urgence et le meilleur traitement à mettre en œuvre tout en limitant l'impact iatrogène à long terme. Même si elle est le plus souvent pas (ou peu) symptomatique, l'hypocalcémie peut être une urgence médicale. Un traitement doit être entrepris sans retard si les manifestations sont aiguës, quelle que soit la valeur de la calcémie. Chez l'enfant, quelle que soit la symptomatologie si la calcémie est inférieure à 1,80 mmol/l, le traitement symptomatique doit être débuté. Dans tous les cas, il faut y associer le traitement d'une hypomagnésémie et/ou une alcalose, le cas échéant. La découverte d'une hypomagnésémie devra faire entreprendre des explorations dédiées afin de ne pas méconnaître une cause (rénale ou digestive) dont l'absence de traitement spécifique favoriserait la récurrence de l'hypocalcémie.

1) Évaluer la gravité de l'hypocalcémie

La gravité de l'hypocalcémie est liée à son retentissement sur les cellules excitables : neuronales, myocardiques et musculaires striées. Il faut donc chercher les signes cliniques d'un retentissement musculaire (crampes, tétanie) et/ou neurologique (convulsions) et réaliser un électrocardiogramme (ECG) à la recherche d'un allongement du segment (QTc > 440 ms pour l'homme, > 460 ms pour

la femme ou l'enfant) ou d'une tachycardie ventriculaire.

2) Explorations en urgence

Dans la mesure du possible, la réalisation d'une biologie en urgence avant toute thérapeutique est souhaitable : calcémie, phosphatémie, créatinémie, magnésémie, PTH, 25(OH)vitamine D, calciurie et créatininurie sur le premier échantillon d'urines recueillies.

Si les examens ne peuvent pas être réalisés en urgence, penser à prélever des tubes de sang et des échantillons d'urines supplémentaires (avant traitement médicamenteux) qui seront analysés ultérieurement. En cas de convulsion ou de troubles de la conduction, il ne faut pas attendre les prélèvements urinaires pour démarrer le traitement, ceux-ci ne sont pas indispensables au diagnostic.

3) Surveillance et mise en condition

En situation d'urgence, un équipement minimum sera nécessaire à la surveillance et à la mise en condition du patient : ECG, scope, voie veineuse périphérique avec perfusion par du sérum physiologique.

4) Traitement chez l'adulte et l'enfant

Les recommandations ci-dessous sont volontairement générales, considérant que les pratiques doivent être adaptées aux habitudes de chaque service.

CALCIUM INTRA VEINEUX (IV) :

Le calcium par voie IV devrait être utilisé le moins possible tant sa toxicité locale (veineuse et sous-cutanée) et rénale (lithiase et néphrocalcinose) est importante. Cependant, dans les situations d'urgence (auxquelles il devrait être limité), la perfusion intraveineuse de calcium est nécessaire et ne devrait être réalisée que sous une stricte surveillance médicale. La posologie dépend de la cause, de la profondeur et de la durée d'installation. Un suivi régulier (au moins quotidien) de la calcémie doit être instauré et la posologie de la supplémentation adaptée en fonction (il n'y a pas de limite supérieure à la quantité à administrer). À noter, si de grandes quantités et/ou concentrations sont nécessaires, le recours à une voie veineuse centrale doit être envisagé. Cependant, cette situation doit faire évoquer un contexte particulier : par exemple, utilisation de bisphosphonate (ou autre traitement hypocalcémiant), malabsorption digestive, etc.

Le calcium est disponible sous forme d'ampoules de gluconate ou de chlorure de calcium. Le gluconate de calcium est généralement préféré, compte tenu de sa meilleure tolérance veineuse malgré la dilution du produit mais les deux formes peuvent être utilisées. Si la réanimation nécessite d'administrer du bicarbonate, ne pas administrer en même temps que le calcium sur la même voie veineuse. L'objectif est d'obtenir rapidement (en quelques heures) une calcémie permettant de limiter les symptômes cliniques et/ou électriques. Le relais *per os* peut être réalisé rapidement lorsque la symptomatologie s'amende.

CALCIUM PER OS :

Le calcium administrable par voie orale existe sous de nombreuses formes, principalement le carbonate ou le citrate. Elle ne constitue pas la meilleure forme lors d'une situation aiguë mais peut être un relais en particulier en situation chronique. Le calcium *per os* n'est absorbé par le tube digestif que s'il est associé à la vitamine D active (*cf. infra*). La posologie nécessaire est très variable d'un sujet à l'autre.

VITAMINE D ACTIVE :

À la phase aiguë, l'utilisation des dérivés hydroxylés (formes actives hydroxylés en position 1 α) de la vitamine D (alfacalcidol et calcitriol) peut être envisagée. L'initiation du traitement (*per os*) doit se faire à une posologie initiale faible : 1 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'alfacalcidol ou 0,5 $\mu\text{g}/\text{j}$ de calcitriol chez l'adulte, 2 à 4 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'alfacalcidol ou 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{j}$ de calcitriol chez l'enfant. Son effet sur la calcémie dépendra des apports digestifs en calcium.

VITAMINE D NATIVE :

Le maintien d'un stock normal en 25(OH)vitamine D (non active car non hydroxylée en position 1 α par le rein) est recommandé.

MAGNÉSIUM :

En cas d'hypomagnésémie (inférieure à la norme inférieure du laboratoire), une supplémentation en magnésium est nécessaire : la posologie dépend de la cause, de la profondeur et de la durée d'installation. Un suivi régulier de la magnésémie doit être instauré et la posologie de la supplémentation adaptée en fonction. En cas d'insuffisance rénale, la surveillance doit être encore plus rapprochée compte tenu du risque d'hypermagnésémie induite.

Le magnésium est disponible en comprimés (lactate ou carbonate de magnésium) et en ampoules (chlorure ou sulfate de magnésium) buvables ou injectables (en intraveineux).

E) Traitement de l'hypoparathyroïdie prévisible post-intervention du cou

Il faut être particulièrement vigilant chez les patients chez qui une intervention (chirurgicale ou de radiothérapie) est réalisée. Avant l'intervention, il faut s'assurer que le stock en 25(OH)vitamine D et la calcémie sont normaux. Par ailleurs, débiter un traitement par alfacalcidol avant la chirurgie peut permettre de limiter l'hypocalcémie post-opératoire. Après l'intervention, une surveillance rapprochée de la calcémie à jeun est nécessaire. Si un symptôme clinique et/ou une hypocalcémie étaient mis en évidence, un traitement oral par calcium et dérivé hydroxylé de la vitamine D serait nécessaire. La posologie choisie dépendra alors de la symptomatologie et de la profondeur de l'hypocalcémie avec adaptation progressive du traitement suivant l'évolution des calcémies, surveillées de manière rapprochée, mais devra viser à être la minimale

efficace afin de limiter la survenue de complications aiguës du traitement. La PTH de synthèse peut être utile à la phase aiguë post-intervention mais son utilisation doit être discutée en concertation avec une équipe ayant l'habitude de l'utiliser dans cette indication et/ou un centre de référence/compétence. Dans tous les cas, la survenue d'une hypocalcémie/hypoparathyroïdie post-intervention du cou ne veut pas dire que l'hypoparathyroïdie sera chronique. Le traitement doit être réévalué régulièrement et tenté d'être arrêté surtout à faible posologie (en l'absence de symptômes) à distance de son initiation. La persistance d'une hypocalcémie/hypoparathyroïdie à distance (3 à 6 mois) d'une intervention du cou permet de retenir le diagnostic d'une hypoparathyroïdie chronique. Un suivi spécialisé/dédié doit alors être mis en place.

Lorsque la chirurgie/radiothérapie du cou est programmée et qu'une hypoparathyroïdie post-opératoire est à haut risque, certaines équipes peuvent proposer une auto-transplantation de glandes parathyroïdes : cette technique rare, doit être réservée aux centres qui en ont le plus l'expérience tant les bénéfices sont discutés.

F) Traitement au long cours de l'hypoparathyroïdie

Le traitement au long cours de l'hypoparathyroïdie repose habituellement sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et sur la supplémentation orale en calcium.

Les posologies doivent être adaptées pour permettre l'absence conjointe de symptomatologie et de complications iatrogènes. Il faut trouver la posologie la plus faible permettant l'absence de symptomatologie.

1) Le calcium

Les apports calciques doivent être évalués en début de traitement : ils dépendent principalement des besoins métaboliques du patient, de son âge et de son statut hormonal. Dans la phase de croissance, les enfants ont le plus grand besoin métabolique de calcium élément. À l'âge adulte, les apports sont plus faibles (de l'ordre de 1 g/j) mais majorés chez la femme ménopausée (de l'ordre de 1,2 g/j) ou enceinte, soit un équivalent de 3 à 4 produits laitiers par jour chez l'enfant. Dans la mesure du possible, pour les patients ayant une hypoparathyroïdie chronique, il faut viser des apports calciques journaliers oraux normaux et le plus possible répartis également sur les trois repas de la journée : les apports alimentaires de calcium sont généralement mieux absorbés (et tolérés) que le calcium pharmacologique. S'ils suffisent, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir recours à une supplémentation pharmacologique.

2) La vitamine D

Les patients avec une hypoparathyroïdie devraient avoir un capital en 25(OH)vitamine D normal. En l'absence de supplémentation orale en cours, nous recommandons une instauration et une surveillance annuelle de la concentration circulante de 25(OH)vitamine D. En effet, dans la plupart des cas, une activité résiduelle de la PTH

existe permettant de préserver une hydroxylation et donc d'avoir une participation endogène aux concentrations circulantes de vitamine D active.

L'utilisation de dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol et calcitriol) est nécessaire chez environ 90 % des patients dans les formes chroniques d'hypoparathyroïdie. Le choix de la molécule dépendra de la formulation la plus adaptée au patient et à l'habitude du médecin. Cependant, la posologie devrait être faible à l'initiation (par exemple chez l'adulte, 1 µg/j pour l'alfacalcidol ou 0,5 µg/j pour le calcitriol) et l'augmentation progressive. L'objectif du traitement est d'obtenir une calcémie dans les valeurs basses de la normale (voire inférieure mais proche de la normale) et une calciurie normale que ce soit lors d'un recueil des urines des 24 heures ou sur échantillon rapporté à la créatininurie.

Les posologies moyennes d'alfacalcidol pour le traitement chronique de l'hypoparathyroïdie chez l'enfant varient entre 1 et 1,5 µg/j. Il est exceptionnel d'utiliser moins de 1 µg/j ou plus de 2 µg/j.

Les posologies moyennes d'alfacalcidol pour le traitement chronique de l'hypoparathyroïdie chez l'adulte sont très variables mais elles dépassent rarement 2 µg/j.

3) Les traitements hypocalciuriant

Dans certains cas, l'obtention d'une calcémie minimale asymptomatique survient au prix de l'augmentation importante de la calciurie. Dans ces situations, il est possible de tenter de limiter l'amplitude de l'augmentation de la calciurie et de la supplémentation orale en calcium par l'utilisation de faibles doses de diurétique thiazidique. L'introduction doit se faire à une posologie minimale (par exemple, 12,5 mg/j d'hydrochlorothiazide) et sous contrôle de la kaliémie et de la calcémie. En cas de lithiase rénale et/ou néphrocalcinose, une surveillance supplémentaire de la citraturie des 24 heures (et sa supplémentation orale, le cas échéant) doit être instaurée.

4) Le magnésium

En cas d'hypomagnésémie, une supplémentation orale en magnésium peut être nécessaire pour favoriser la sécrétion et l'action résiduelle de PTH.

5) La parathormone de synthèse

Parfois, malgré une observance thérapeutique optimale et des posologies élevées de vitamine D active et de calcium, les calcémies ne peuvent être maintenues ou le/la patient(e) reste symptomatique malgré une calcémie acceptable. Il doit alors être proposé un traitement par PTH exogène (par voie sous-cutanée (SC) ou par administration continue par pompe SC). Ce traitement a montré son efficacité dans l'hypoparathyroïdie et a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen : il est indiqué en « traitement complémentaire chez les patients adultes avec une hypoparathyroïdie qui ne sont pas suffi-

samment contrôlés par le traitement classique seul ». Sa mise en place relève de l'expertise de centres de référence/compétence.

G) Prévention et traitement des complications liées au traitement de l'hypoparathyroïdie

Le suivi de l'efficacité du traitement est essentiellement guidé par la clinique : l'objectif est une absence de symptômes.

La surveillance biologique permet d'adapter au mieux le traitement et de limiter la survenue de complications :

- une mesure régulière de la calcémie (à jeun) dont l'objectif est qu'elle soit normale (chez l'enfant en période de croissance) ou normale basse/modérément basse (> 2 mmol/L) chez l'adulte sans hypercalcémie ; en effet, il faut évoquer une hypercalcémie iatrogène en particulier devant une polyurie-polydipsie chez un patient avec hypoparathyroïdie traitée ;
- la mesure de la phosphatémie peut être utile au cours du suivi en raison d'une possible association avec des calcifications (chez l'insuffisant rénal et/ou avec néphrocalcinose) et son objectif est qu'elle soit normale/normale haute : un avis spécialisé peut être nécessaire pour discuter une prise en charge spécifique de l'hyperphosphatémie ;
- la créatininémie est indispensable pour le dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypoparathyroïdie ;
- le suivi des phosphatases alcalines et le suivi des marqueurs du métabolisme osseux doivent être réservés à certains patients et aux centres de référence/compétence ;
- le suivi annuel du capital en 25(OH)vitamine D est important, en particulier chez les patients en cours de traitement par PTH recombinante pour juger de l'efficacité thérapeutique ;
- la surveillance de la calcitriolémie (même si le patient est traité par un dérivé actif de la vitamine D) n'est pas indispensable sauf dans les situations où l'observance peut être remise en question ;
- il est important (dans la prévention des complications du traitement) de suivre la calciurie (sur échantillon ou au cours d'un recueil des urines des 24 heures chez l'adulte, dans tous les cas, rapporté à la créatininurie concomitante ; sur échantillon chez l'enfant jusqu'à 5 ans) : elle doit rester dans les normes pour l'âge (**Annexe 3**).

La surveillance morphologique est importante dans le cadre du dépistage systématique des complications et peut être adaptée à chaque situation. Par exemple :

- la réalisation d'une imagerie rénale (échographie principalement) est recommandée de façon annuelle afin de ne pas méconnaître une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose ;
- la recherche d'une opacification du cristallin (au cours d'un examen à la lampe à fente par un ophtalmologiste)

permet de dépister de façon annuelle la survenue d'une cataracte précoce chez l'adulte ;

- la réalisation d'une imagerie cérébrale n'est pas nécessaire au suivi en dehors de signes cliniques (convulsions, troubles de l'équilibre ou déficits francs des fonctions cognitives supérieures) ;
- de même, la mesure de la densité minérale osseuse n'est pas nécessaire au suivi (sauf en cas de traitement particulier) : elle est le plus souvent augmentée au diagnostic et diminue au cours du traitement par PTH de synthèse.

Par ailleurs, d'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction des symptômes présentés par le patient et doivent n'être guidés que par ceux-ci et l'examen clinique.

H) Cas particuliers

1) Hypoparathyroïdie chez l'enfant

Les besoins en calcium de l'enfant varient selon ses périodes de croissance : il faut savoir adapter alors la thérapeutique.

En cas de fièvre, les besoins sont souvent accrus : il faut savoir majorer le traitement de façon ponctuelle (majorer de 30 % la posologie habituelle de dérivés hydroxylés de la vitamine D, par exemple), remettre à la famille un plan d'action pour son parcours de soins et favoriser l'éducation thérapeutique.

En cas de pathologie intercurrente avec intolérance digestive totale, il est indispensable de consulter le médecin référent en urgence pour adapter la thérapeutique par voie parentérale si besoin.

En cas de malabsorption, les dérivés 1 α -hydroxylés de la vitamine D ne peuvent être absorbés et sont donc inefficaces. Ces patients doivent être référés à un centre de compétence/référence pour une discussion thérapeutique alternative.

2) Hypoparathyroïdie chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement

Il existe deux cas de figure :

- certaines patientes avec une hypoparathyroïdie ont de moindres besoins en termes de supplémentation vitamino-calcique au cours de leur grossesse en raison d'une activation intrinsèque de la vitamine D par le placenta ;
- cependant, les besoins en calcium sont plus importants au cours de la maturation fœtale et de l'allaitement.

Une surveillance plus rapprochée du métabolisme minéral est nécessaire au cours de la grossesse et en post-partum immédiat, jusqu'au retour à l'état antérieur pour adapter la supplémentation. La correction de la calcémie maternelle est indispensable pour éviter une hypercalcémie du nouveau-né. Transitoirement, les objectifs de calcémie/calciurie peuvent être augmentés.

3) Nouveau-né né de mère atteinte d'hypoparathyroïdie ou hyperparathyroïdie primitive

Ces nouveau-nés sont à fort risque d'hypercalcémie ou hypocalcémie transitoires justifiant une naissance en maternité de type III et l'instauration d'une surveillance biologique spécifique.

IV. - SUIVI

A) Objectifs

Les objectifs sont d'atteindre une absence de symptômes cliniques liés à l'hypoparathyroïdie tout en entraînant le moins de complications possibles liées au traitement. Il peut être utile de proposer une prise de contact avec l'association de patients : Hypoparathyroïdisme France.

B) Professionnels impliqués

- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues (poly-endocrinopathies auto-immunes : dépistage d'autres atteintes endocriniennes : thyroïde, surrénales, ovaires, etc.).
- Biologistes, immunologistes.
- Dermatologues, infectiologues.
- Radiologues.
- Paramédicaux : infirmier (ère)s, diététiciennes, cadres de soins.
- Ophtalmologistes, ORL.
- Néphrologues, pédiatres néphrologues et urologues.
- Médecins traitants.
- Pneumologues.
- Dentistes, stomatologistes.

C) Rythme et contenu du suivi

La surveillance biologique permet d'adapter au mieux le traitement. Son rythme est adapté à chaque patient. Par exemple :

- la calcémie (à jeun) peut être mesurée régulièrement lors de la mise en place du traitement et après toute modification thérapeutique ; des mesures supplémentaires doivent être réalisées à chaque nouveau symptôme ; lorsque la situation est stable, une mesure tous les 3 mois chez le petit enfant puis tous les 6 mois peut suffire ;
- la mesure de la phosphatémie peut être utile en raison d'une possible association avec des calcifications (chez l'insuffisant rénal et/ou avec néphrocalcinose) et son objectif est qu'elle soit normale/normale haute : un avis spécialisé peut être nécessaire pour discuter une prise en charge spécifique de l'hyperphosphatémie (chélateurs et/ou régime) ;
- le suivi des phosphatases alcalines et le suivi des marqueurs du métabolisme osseux doivent être réservés, pour certains patients et aux centres de référence/compétence ;

- le suivi annuel du capital en 25(OH)vitamine D est important, en particulier chez les patients en cours de traitement par PTH recombinante pour juger de l'efficacité thérapeutique ;
 - la surveillance de la calcitriolémie (même si le patient est traité par un dérivé actif de la vitamine D) n'est pas indispensable sauf dans les situations où l'observance peut être remise en question ;
 - le plus important (dans la prévention des complications du traitement) demeure le suivi de la calciurie (sur échantillon ou au cours d'un recueil des urines des 24 heures chez l'adulte, dans tous les cas, rapporté à la créatininurie concomitante ; sur échantillon chez l'enfant jusqu'à 5 ans) : elle devrait être mesurée régulièrement lors de la mise en place du traitement et après toute modification thérapeutique ; lorsque la situation est stable, une mesure tous les 6 mois peut suffire ;
 - la créatininémie est indispensable pour le dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypoparathyroïdie.
- La surveillance morphologique est importante dans le cadre du dépistage systématique des complications. Par exemple :
- la réalisation d'une imagerie rénale (échographie principalement) est recommandée de façon annuelle ;
 - la recherche d'une opacification du cristallin (au cours d'un examen à la lampe à fente par un ophtalmologiste) devrait être réalisée de façon annuelle chez l'adulte ;
 - la réalisation d'une imagerie cérébrale n'est pas nécessaire au suivi en dehors de signes cliniques ;
 - la mesure de la densité minérale osseuse n'est pas nécessaire au suivi (sauf en cas de traitement particulier) ;
- un examen dentaire biannuel avec mise en place très tôt de mesures préventives (brossage, fluoration topique de l'émail, scellement de sillons...).
- D'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction des symptômes présentés par le patient et doivent n'être guidés que par ceux-ci et l'examen clinique.

D) Prise en charge sociale : ALD, PAI, MDPH

Une hypoparathyroïdie quelle qu'en soit la cause justifie d'une demande de prise en charge en ALD n°17 qui doit être renouvelée. Penser dans tous les cas à inclure les soins dentaires dans l'ALD.

Dans certains cas, une demande de reconnaissance en invalidité peut être utile chez l'adulte lorsque la poursuite de l'activité est compromise.

Pour l'enfant, la rédaction d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est souhaitable.

E) Contact avec l'association de patients

Les contacts avec l'association de patients Hypoparathyroïdisme France (www.hypopara.fr et groupe Facebook « hypopara France ») sont aussi très importants pour les patients, comme pour leur entourage. Cette association a pour objectifs de regrouper les patients français et francophones atteints d'hypoparathyroïdie, leur famille, leurs proches et toute personne se sentant concernée par cette maladie, de permettre aux patients et à leurs proches de mutualiser leurs expériences et de s'aider moralement et de sensibiliser l'opinion publique, les pouvoirs publics et tous organismes et institutions à cette maladie.

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS À L'ÉLABORATION DU PNDS

Ce travail a été coordonné et rédigé par le groupe de travail composé de :

Jean-Philippe BERTOCCHIO,
Néphrologue Physiologiste, Paris

Anne LIENHARTROUSSIE,
Pédiatre, Limoges

Anya ROTHENBUHLER,
Pédiatre, Paris

Yahya DEBZA,
Attaché de Recherche Clinique, Paris

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de relecture

Catherine ADAMSBAUM,
Radiologue, Paris

Cyril AMOUROUX,
Pédiatre, Montpellier

Justine BACCHETTA,
Pédiatre, Lyon

Françoise BORSON-CHAZOT,
Endocrinologue, Lyon

Karine BRAUN,
Pédiatre, Amiens

Olivier CHABRE,
Endocrinologue, Grenoble

Catherine CHAUSSAIN,
Dentiste, Paris

Sébastien CORTINOVIS,
Médecin Généraliste, Ile de France

Lise CRINIÈRE,
Endocrinologue, Tours

Nathalie GEOFFROY,
Infirmière Diplômée d'État, Paris

Natacha GERMAIN,
Endocrinologue, St Étienne

Dominique GIAMPICCOLO,
Diététicienne, Paris

Lionel GROUSSIN,
Endocrinologue, Paris

Natalie HOLENKA,
Association Hypoparathyroïdie France

Pascal HOULLIER,
Néphrologue, Paris

Nathalie JEANDIDIER,
Endocrinologue, Strasbourg

Peter KAMENICKY,
Endocrinologue, Paris

Anne-Sophie LAMBERT,
Pédiatre, Paris

Bruno LEHEUP,
Généticien, Nancy

Agnès LINGLART,
Pédiatre, Paris

Murielle MATHONNET,
Chirurgien des glandes endocrines, Limoges

Brigitte MIGNOT,
Pédiatre, Besançon

Catherine NAUD-SAUDREAU,
Pédiatre, Lorient

Jean-Charles RUIZ,
Néphrologue, Paris

Jean-Pierre SALLES,
Pédiatre, Toulouse

Caroline SILVE,
Généticienne, Paris

Pierre-François SOUCHON,
Pédiatre, Reims

Igor TAVERON,
Endocrinologue, Clermont-Ferrand

Rosa VARGAS-POUSSOU,
Généticienne, Paris

Jacques WEILL,
Endocrinologue, Lille

Déclaration d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

ANNEXE 2. TABLEAU SYNOPTIQUE DES CAUSES D'HYPOPARATHYROIDIE

| 1. Les hypoparathyroïdies acquises | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Post-chirurgicales | | |
| Post-radiothérapies au cou | | |
| Par infiltrations des glandes parathyroïdes (maladie de Wilson, hémochromatose, amylose) | | |
| Auto-immune (Ac anti-CaSR) | | |
| 2. Les hypoparathyroïdies congénitales | | |
| Pathologies/Syndromes | Transmission | Gènes |
| Hypoparathyroïdie par anomalies de l'embryogenèse | | |
| Hypoparathyroidism, Deafness and Renal dysplasia (HDR) | Dominante | GATA binding protein 3 (<i>GATA3</i>) |
| Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism (HRD), Syndrome de Sanjad-Sakati | Récessive | Tubulin Binding chaperone E (<i>TBCE</i>) |
| Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism (HRD), Syndrome Kenny-Caffey type 1 (<i>KCS1</i>) | Récessive | Tubulin Binding chaperone E (<i>TBCE</i>) |
| Syndrome Kenny-Caffey type 2 (<i>KCS2</i>) | Dominante | Family with sequence similarity 111, member A (<i>FAM111A</i>) |
| Syndrome malformatif à large spectre avec défaut de développement du thymus et malformations cardiaques (Di George) | Sporadique | T-box gene family transcription factors (<i>TBX1</i>) |
| Agénésie isolée des glandes parathyroïdes | Dominante ou récessive Récessive liée à l'X | Glial cell missing B (<i>GCMB</i>) (or <i>GCM2</i>) SRY-related MHG-box 3 (<i>SOX3</i>) |
| Défauts de synthèse ou de sécrétion de PTH | | |
| Hypocalcémie autosomique dominante de type 1 (HAD) | Dominante | Récepteur sensible au calcium (<i>CaSR</i>) |
| Hypocalcémie autosomique dominante de type 2 (HAD) | Dominante | Guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 11 (<i>GNA11</i>) |
| Hypoparathyroïdie isolée | Dominante ou récessive | Hormone parathyroïdienne (<i>PTH</i>) |
| Syndrome de Kearns-Sayre (Maladie mitochondriale) | Transmission hétéroplasmique (transmission maternelle) | Délétion de l'ADN mitochondrial |
| Auto-immune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy (APECED) | Récessive | AIRE Auto-immune Transcriptional Regulator |

ANNEXE 3. VALEURS DE RÉFÉRENCE DES VARIABLES BIOLOGIQUES UTILES SELON L'ÂGE

| | < 2 ans | 4-10 ans | 10-18 ans | Adulte |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Calcémie (mmol/l) | 2,25 - 2,65 | 2,25 - 2,55 | 2,25 - 2,55 | 2,25 - 2,55 |
| Calcémie ionisé (mmol/l) | 1,15 - 1,40 | 1,2 - 1,35 | 1,15 - 1,3 | 1,15 - 1,3 |
| Phosphatémie (mmol/l) | 1,3 - 2,2 | 1,2 - 1,7 | 1,1 - 1,8 | 0,8 - 1,5 |
| PTH (pg/ml)* | 10 - 60 | 10 - 60 | 10 - 60 | 10 - 60 |
| 25-(OH)D(ng/ml) | 15 - 40 | 15 - 40 | 15 - 40 | 15 - 40 |
| Calciurie/créatininurie (mmol/mmol) | 1,58 - 2,29 | 0,71 - 1,16 | < 0,68 | < 0,40 |

* Plusieurs kits différents de mesure de la PTH existent : en fonction du fabricant, les valeurs de référence peuvent être extrêmement différentes. Il faut donc toujours se référer aux normes utilisées par le laboratoire d'analyse médicale qui effectue la mesure, adaptées à la technique utilisée.

ANNEXE 4. MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PNDS ET STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) sera rédigé dans un 2nd temps et sera disponible sur le site internet du centre de référence (<https://maladiesrares-calcium-phosphore.com/>).

Le contenu de ce PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire qui s'est réuni en pré-sentiel à 2 reprises. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a ensuite été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires.

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

Recherche documentaire

Sources d'information

- Bases de données bibliographiques automatisées : PubMed, the Cochrane Library, Orphanet, Genatlas.
- Livres de référence :
 - Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant. Bacchetta J., Linglart A. DOIN, 2015.
 - Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant 2^e édition. Garabedian M., Mallet E., Linglart A., Lien-

hardt A. Médecine Science Publications Lavoisier, 2011.

- Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 8th edition. Rosen CJ. Wiley-Blackwell, 2013.

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1990 et 2016 avec les mots clés suivants : hypoparathyroidism, hypocalcemia, diagnosis, treatment, guidelines, parathyroid hormone, vitamin D, thyroidectomy. Les articles retenus par le groupe de travail sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier de l'hypoparathyroïdie publiés récemment.

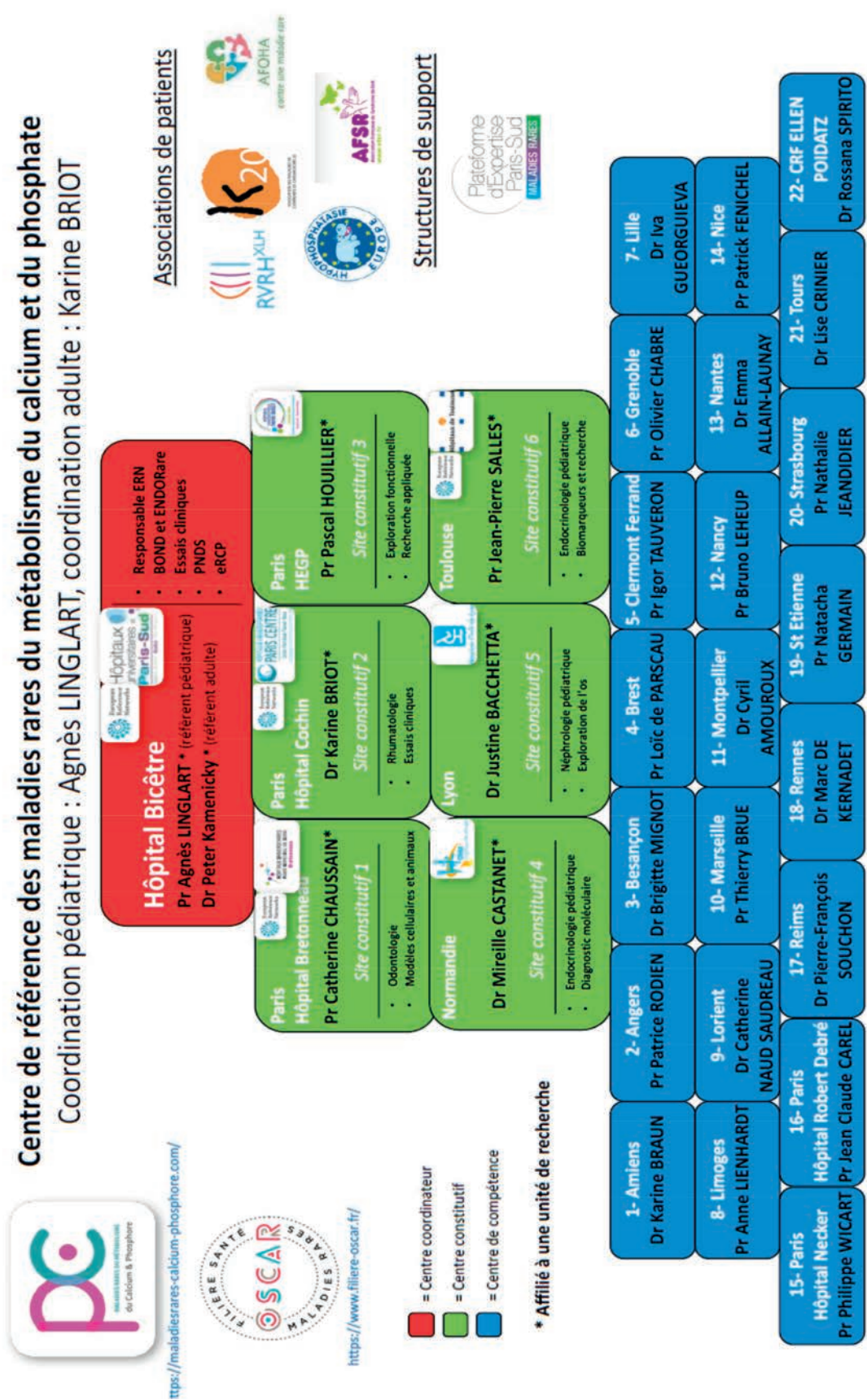
En complément, chaque expert en fonction de ses propres connaissances, a proposé les références qui lui semblaient les plus pertinentes à la réalisation de ce PNDS. Ces articles sont annotés d'un astérisque dans la liste des références bibliographiques.

Critères de sélection des études

Ont été sélectionnés :

- les articles en français et en anglais ;
- publiés dans des revues internationales à comité de lecture ;
- les revues méthodiques, les revues générales, et les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles).

ANNEXE 5. ORGANIGRAMME DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RARES DU MÉTABOLISME DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, Tripathi M, Sreenivas V, Sharma R, Gupta N, Goswami R. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *European Journal of Endocrinology* 2013 ; **168** (6) : 895-903.
- (2) Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Subclinical Endocrine Disorders* 2012 ; **26** (4) : 517-22.*
- (3) Alfadda TI, Saleh AMA, Houillier P, Geibel JP. Calcium-sensing receptor 20 years later. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2014 ; **307** (3) : C221-31.*
- (4) Andrews EB, Gilsean AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, Masica D. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: Study design and findings from the first 7 years. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 ; **27** (12) : 2429-37.
- (5) Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, Allolio B. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *European Journal of Endocrinology* 2002 ; **146** (2) : 215-22.
- (6) Armas AGL, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004 ; **89** (11) : 5387-91.
- (7) Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, Baba H, Levine MA, Kronenberg HM. Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Investigation* 1990 ; **86** (4) : 1084-7.*
- (8) Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Archives of Surgery* 2008 ; **143** (2) : 132-7.*
- (9) Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *European Journal of Endocrinology* 2012 ; **166** (6) : 1113-20.
- (10) Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmunity Reviews, Diagnostic criteria in Autoimmune diseases 9th International Congress on Autoimmunity* 2014 ; **13** (4-5) : 417-22.
- (11) Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, Rubin MR, Winer KK, Liberman UA, Potts JT. Management of hypoparathyroidism: Present and future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016 ; **101** (6) : 2313-24.*
- (12) Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Juppner H, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011 ; **26** (10) : 2317-37.*
- (13) Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European Journal of Endocrinology* 2015 ; **173** (2) : G1-20.*
- (14) Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, Levy E, Jefferson A, Volpi E, Rizzoli K, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Investigation* 2005 ; **115** (10) : 2822-31.*
- (15) Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, Choyke PL, Hill MC, James R, Yovetich NA, Collins MT, Gafni RI. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 ; **98** (3) : 989-94.
- (16) Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016 ; **101** (6) : 2273-83.*
- (17) Castellano KL, Plantalech LC. Post surgical hypoparathyroidism (HP): treatment with teriparatide (TP). *Bone* 2006 ; **38** (5) : S7.
- (18) Burch WM, Posillico JT. Hypoparathyroidism after I-131 therapy with subsequent return of parathyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1983 ; **57** (2) : 398-401.*
- (19) Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *New England Journal of Medicine* 1983 ; **309** (15) : 873-7.*
- (20) Cassandrini D, Savasta S, Bozzola M, Tessa A, Pedemonte M, Assereto S, Stringara S, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C. Mitochondrial DNA deletion in a child with mitochondrial encephalomyopathy, growth hormone deficiency, and hypoparathyroidism. *Journal of Child Neurology* 2006 ; **21** (11) : 983-5.*
- (21) Cho YH, Tchan M, Roy B, Halliday R, Wilson M, Dutt S, Siew S, Munns C, Howard N. Recombinant parathyroid hormone therapy for severe neonatal hypoparathyroidism. *The Journal of Pediatrics* 2012 ; **160** (2) : 345-8.*
- (22) Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011 ; **347** (1-2) : 25-9.
- (23) Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016 ; **101** (6) : 2284-99.*
- (24) Clarke BL, Berg JK, Fox, J, Cyran JA, Lagast H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. *Clinical Therapeutics* 2014 ; **36** (5) : 722-36.
- (25) Cooper MS. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Endocrine Disorders in Pregnancy* 2011 ; **25** (6) : 975-83.
- (26) Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008 ; **336** (7656) : 1298-302.
- (27) Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, Bauer DC, Orwoll ES, and Bilezikian JP. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 ; **98** (7) : 2734-41.*
- (28) Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Anderson L, Levy E, Bilezikian JP. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014 ; **99** (10) : 3694-9.
- (29) Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *The Journal of Clinical Investigation* 2001 ; **108** (8) : 1215-20.*
- (30) Dussol B, Morand P, Martinat C, Lombard E, Portugal H, Brunet P, Berland Y. Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: a prospective observational study. *Renal Failure* 2007 ; **29** (5) : 579-86.*
- (31) Edeaf O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British Journal of Surgery* 2014 ; **101** (4) : 307-20.
- (32) Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Bear-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, Palsson R. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2013 ; **28** (10) : 1923-42.
- (33) Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, Bhattacharyya N, Kelly MH, Brillante BA, Reynolds JC, Zhou H, Dempster DW, Collins MT. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 ; **27** (8) : 1811-20.
- (34) Gafni RI, Guthrie LC, Kelly MH, Brillante BA, C. Christie M, Reynolds JC, Yovetich NA, James R, Collins MT. Transient increased calcium and calcitriol requirements after discontinuation of human synthetic parathyroid hormone 1-34 (hPTH 1-34) replacement therapy in hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015 ; **30** (11) : 2112-8.
- (35) Garabedian M, Mallet E, Linglart A, Lienhardt A. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant 2^e édition. *Médecine Science Publications Lavoisier*, 2011.
- (36) Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G, Li Sun Fui S, Salepcioglu H, Royer C, Menegaux F. Randomized controlled trial of alfacalcidol supplementation for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy. *The American Journal of Surgery* 2014 ; **207** (1) : 39-45.

- (37) Ghosh L, Shah M, Pate S, Mannari J, Sharma K. Wilson's disease presenting with hypokalemia, hypoparathyroidism and renal failure. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2012; **60** (9) : 57-9.
- (38) Goswami R, Millo T, Mishra S, Das M, Kapoor M, Tomar N, Saha S, Shankar Roy T, Sreenivas V. Expression of osteogenic molecules in the caudate nucleus and gray matter and their potential relevance for basal ganglia calcification in hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; **99** (5) : 1741-8.
- (39) Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical Endocrinology* 2012; **77** (2) : 200-6.
- (40) Goswami R, Singh A, Gupta N, Rani R. Presence of strong association of the major histocompatibility complex (MHC) class I allele HLA-A*26:01 with idiopathic hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; **97** (9) : E1820-24.*
- (41) Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2014; **140** (4) : 346-51.
- (42) Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; **1237** (1) : 24-38.
- (43) Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SC, Chien LC, Lai YH. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; **39** (6) : 1245-54.*
- (44) Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2014; **20** (7) : 671-9.
- (45) Halabe A, Arle R, Mimran D, Samuel R, Liberman UA. Hypoparathyroidism - a long-term follow-up experience with 1 α -vitamin D3 therapy. *Clinical Endocrinology* 1994; **40** (3) : 303-7.*
- (46) Hannan FM, Andrew Nesbit M, Zhang C, Cranston T, Curley AJ, Harding B, Fratter C, et al. Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites. *Human Molecular Genetics* 2012; **21** (12) : 2768-78.
- (47) Harper KD, Kregge JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; **22** (2) : 334.
- (48) Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *Journal of the American College of Nutrition* 2001; **20** (3) : 239-46.
- (49) Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012; **36** (5) : 405-13.
- (50) Houillier P, Froissart M, Maruani G, Blanchard A. What serum calcium can tell us and what it can't. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - *European Renal Association* 2006; **21** (1) : 29-32.*
- (51) Houillier P, Nicolet-Barousse L, Maruani G, Paillard M. What keeps serum calcium levels stable? *Joint Bone Spine* 2003; **70** (6) : 407-13. *
- (52) Inaba M, Nakatsuka K, Imanishi Y, Watanabe M, Mamiya Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Technical and clinical characterization of the bio-PTH (1-84) immunochemiluminometric assay and comparison with a second-generation assay for parathyroid hormone. *Clinical Chemistry* 2004; **50** (2) : 385-90.
- (53) Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyachi A. Permanent hypoparathyroidism after completion total thyroidectomy as a second surgery: how do we avoid it? *Endocrine Journal* 2014; **61** (4) : 403-8.
- (54) Jolette J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, Marriott TB, Fox J, Wells DS. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in fischer 344 rats. *Toxicologic Pathology* 2006; **34** (7) : 929-40.
- (55) Lee S, Mannstadt M, Guo J, Min Kim S, Yi HS, Khatri A, Dean T, Okazaki M, Gardella TJ, Juppner H. A homozygous [Cys25]PTH(1-84) mutation that impairs PTH/PTHrP receptor activation defines a novel form of hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; **30** (10) : 1803-13.
- (56) Li D, Opas EE, Tuluc F, Metzger DL, Hou C, Hakonarson H, Levine MA. Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; **99** (9) : E1774-83.
- (57) Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, Kottler ML, Brown EM, Garabédian M. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; **86** (11) : 5313-23.*
- (58) Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Surgery* 2001; **129** (3) : 318-23.
- (59) Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of *in situ* preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *British Journal of Surgery* 2015; **102** (4) : 359-67.
- (60) Lubi M, Tammiksaar K, Matjus S, Vasar E, Volke V. Magnesium supplementation does not affect blood calcium level in treated hypoparathyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; **97** (11) : E2090-92.
- (61) McGovern E, Fleming P, Costigan C, Dominguez M, Coleman DC, Nunn J. Oral health in autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED). *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; **9** (4) : 236-44.
- (62) Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *ResearchGate* 2013; **1** (4) : 275-83. *
- (63) Mannstadt M, Harris M, Bravenboer B, Chitturi S, Dreijerink KMA, Lambright DG, Lim ET, Daly MJ, Gabriel S, Juppner H. Germline Mutations affecting G 11 in hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine* 2013; **368** (26) : 2532-4.
- (64) Matos V, et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *The Journal of Pediatrics* 1997; **131** : 252-7.
- (65) Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, Monsignore LM, Teixeira SR, Watanabe PCA, Maciel LMZ, de Paula FJA. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocrine Disorders* 2013; **13** : 1.
- (66) Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, Burnett-Bowie SAM, Mannstadt M. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; **97** (12) : 4507-14.*
- (67) Mitsui T, Narumi S, Inokuchi M, Nagasaki K, Nakazawa M, Sasaki G, Hasegawa T. Comprehensive next-generation sequencing analyses of hypoparathyroidism: identification of novel GCM2 mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; **99** (11) : E2421-8.
- (68) Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, et al. Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2014; **164** (5) : 1180-7.
- (69) Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, Yanagawa H, Ohno Y. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *Journal of Epidemiology* 2000; **10** (1) : 29-33.*
- (70) Nesbit M, Andrew, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, Rust N, Hobbs MR, Heath H III, Thakker RV. Mutations affecting G-protein subunit 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *New England Journal of Medicine* 2013; **368** (26) : 2476-86.*
- (71) Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, et al. TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PLOS ONE* 2014; **9** (3) : e91598.
- (72) Okano K, Furukawa Y, Morii H, Fujita T. Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of various types of hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1982; **55** (2) : 238-43.*
- (73) Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *The Journal of Laryngology & Otology* 2007; **121** (3) : 237-241.
- (74) Parfitt AM. The Interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. *Journal of Clinical Investigation* 1972; **51** (7) : 1879-88.*

- (75) Pata G, Casella C, Mittempergher F, Cirillo L, Salerni B. Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *The American Surgeon* 2010 ; **76** (12) : 1345-50.
- (76) Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, Racadot A, Proye C. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World Journal of Surgery* 1998 ; **22** (7) : 718-24.*
- (77) Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 ; **91** (8) : 2843-50.*
- (78) Pillar N, Plenicenu O, Fang M, Ziv L, Lahav E, Botchan S, Cheng L, Dekel B, Shomron N. A rare variant in the FHL1 gene associated with X-linked recessive hypoparathyroidism. *Human Genetics* 2017 : 1-11.
- (79) Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 ; **28** (12) : 2570-6.
- (80) Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, KarikM, Freissmuth M, Hermann M. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 2010 ; **20** (12) : 1371-5.
- (81) Puig-Domingo M, Díaz G, Nicolau J, Fernández C, Rueda S, Halperin I. Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *European Journal of Endocrinology* 2008 ; **159** (5) : 653-7.
- (82) Raffaelli M, Crea C, Carrozza C, D'Amato G, Zuppi C, Bellantone R, Lombardi CP. Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World Journal of Surgery* 2012 ; **36** (6) : 1307-13.
- (83) Rajendram R, Deane JA, Barnes M, Swift PGF, Adamson K, Pearce S, Woodruff G. Rapid onset childhood cataracts leading to the diagnosis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *American Journal of Ophthalmology* 2003 ; **136** (5) : 951-2.*
- (84) Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, Nickolas T, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone* 2010 ; **46** (1) : 190-5.
- (85) Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008 ; **23** (12) : 2018-24.
- (86) Sanabria A, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *International Journal of Surgery* 2011 ; **9** (1) : 46-51.
- (87) Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, Bosco D, Spada A, Grimaldi F, Raggiunti B, Volpe R, Manfrini S, Vescini F. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015 ; **100** (9) : 3590-7.
- (88) Schafer AL, Shoback D. Hypocalcemia: definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, edited by Clifford J. Rosen MD, 572-78. John Wiley & Sons, Inc., 2013.
- (89) Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery* 2015 ; **157** (2) : 349-53.
- (90) Shaw N. A Practical approach to hypocalcaemia in children. *Endocrine Development* 2009 ; **16** : 73-92.
- (91) Shoback D. Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine* 2008 ; **359** (4) : 391-403.*
- (92) Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, Peacock M, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016 ; **101** (6) : 2300-12.*
- (93) Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, Geill Kjaer S, Mosekilde L, Rejnmark L. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 ; **28** (10) : 2232-43.
- (94) Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporosis International* 2014 ; **25** (6) : 1717-26.
- (95) Soussy T. Revue systématique des moyens d'évaluation des complications opératoires en chirurgie thyroïdienne. Soutenance de thèse, jeudi 1^{er} juillet 2010.*
- (96) Srirangarajan S, Satyanarayan A, Ravindra S, Thakur S. Dental manifestation of primary idiopathic hypoparathyroidism. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2014 ; **18** (4) : 524-6.
- (97) Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, Pallota J, Snyder SK, Wong RJ, Randolph GW. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism - Definitions and management. *Endocrine Practice* 2015 ; **21** (6) : 674-85.
- (98) Steen O, Khan A. Role of magnesium in parathyroid physiology. In *hypoparathyroidism*, edited by Maria Luisa Brandi and Edward Meigs Brown, 61-67. Milano: Springer Milan, 2015.
- (99) Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *The American Journal of Surgery* 2005 ; **190** (3) : 424-9.
- (100) Testini M, Gurrado A, Avenia N, Bellantone R, Biondi A, Brazzarola P, Calzolari F, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Annals of Surgical Oncology* 2011 ; **18** (8) : 2251-9.
- (101) Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003 ; **133** (2) : 180-5.
- (102) Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 ; **28** (11) : 2277-85.
- (103) Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, Harding B, et al. "GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome : article : Nature. *Nature* 2000 ; **406** (6794) : 419-22.*
- (104) Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and bartter's syndrome. *The Lancet* 2002 ; **360** (9334) : 692-4.
- (105) Wêmeau JL. Rare Causes of acquired hypoparathyroidism. In *Hypoparathyroidism*, edited by Maria Luisa Brandi and Edward Meigs Brown, 271-78. Springer Milan, 2015.
- (106) Winer KK, Fulton K, Albert P, Cutler GB. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *The Journal of Pediatrics* 2014 ; **165** (3) : 556-563.e1.*
- (107) Winer KK, Wen Ko C, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, Cutler GB. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003 ; **88** (9) : 4214-20.*
- (108) Winer KK, Sinaï N, Peterson D, Sainz B, Cutler GB. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008 ; **93** (9) : 3389-95.*
- (109) Winer KK, Sinaï N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 ; **95** (6) : 2680-8.*
- (110) Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 ; **97** (2) : 391-9.
- (111) An open-label study investigating the safety and tolerability of NPSP558, a recombinant human parathyroid hormone (rhPTH [1-84]), for the treatment of adults with hypoparathyroidism - a clinical extension study (RACE), Full text view - clinicaltrials.gov. Accessed June 22, 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01297309>.*