



— FILIÈRE SANTÉ MALADIES RARES —

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

HYPOPARATHYROÏDIE

Texte du PNDS

Centre de référence des maladies rares (CRMR)
du métabolisme du calcium et du phosphate



MALADIES RARES DU MÉTABOLISME
DU CALCIUM & DU PHOSPHATE

Mars 2025

Sommaire

Table of Contents

Introduction.....	5
1. Objectifs	5
2. Méthode.....	5
3. Définition du syndrome d’hypoparathyroïdie.....	5
Recommandations concernant l’hypoparathyroïdie.....	8
1. Explorations initiales (diagnostics positif, étiologique et des complications)	8
a. Objectifs principaux	8
b. Professionnels impliqués	8
i. Pour le dépistage, tout professionnel de santé peut être impliqué, en particulier :	8
ii. Pour la confirmation de l’hypoparathyroïdie et la recherche de la cause	9
iii. Pour le dépistage et la prise en charge des complications liées à l’hypoparathyroïdie.....	9
iv. Pour le dépistage et la prise en charge des complications liées au traitement spécifique de l’hypoparathyroïdie	9
c. Démarche diagnostique (diagnostic positif)	10
i. Évoquer une hypoparathyroïdie	10
1. Devant une symptomatologie clinique de l’hypocalcémie.....	10
2. Cas particuliers	10
a. Chez le nouveau-né	10
b. Chez l’enfant	11
c. Après une chirurgie ou une radiothérapie du cou.....	11
d. Devant des signes radiologiques d’hypoparathyroïdie/hypocalcémie	11
e. Devant une complication potentielle de l’hypoparathyroïdie/hypocalcémie	12
3. Découverte de façon fortuite au cours d’un examen biologique motivé par une autre raison	13
4. Découverte au cours de l’exploration d’un syndrome	13
5. Découverte au cours d’un dépistage familial	13
ii. Confirmer le diagnostic d’hypoparathyroïdie : explorations de première intention	14
d. Recherche de la cause (diagnostic étiologique).....	15
i. Dans un contexte prédisposant à l’hypoparathyroïdie	16
1. Intervention du cou (chirurgie ou radiothérapie)	16
2. Dans le cadre d’un syndrome évocateur	16
3. Dans les formes familiales	17
4. Dans l’enfance	17
5. En cas de découverte fortuite	17
e. Recherche des complications.....	17
i. Rénales	17
ii. Ophtalmologiques	18
iii. Cérébrales	18
iv. Osseuses.....	18
2. Prise en charge thérapeutique	19
a. Objectifs de la prise en charge	19
i. Éviter les situations d’hypocalcémies aiguës menaçantes	19
ii. Éviter les complications à long terme spécifiques de l’hypoparathyroïdie.....	19
1. Limiter l’hyperphosphatémie	19
2. Favoriser l’autonomisation et l’empowerment	20
3. Maintenir la meilleure qualité de vie possible	20
iii. Éviter les complications liées au traitement	20
1. Limiter l’hypercalciurie	20

2.	Éviter la survenue d'une hypercalcémie	21
3.	limiter l'hyperphosphatémie	21
4.	limiter la survenue de lithiase rénale et/ou d'une néphrocalcinose	22
5.	limiter la dégradation de la fonction rénale	22
b.	Professionnels impliqués	22
c.	Information des patient(e)s	23
i.	Conseil génétique	23
ii.	Filière maladies rares OSCAR	23
iii.	Ateliers d'éducation thérapeutique	23
iv.	Contact avec l'association de patients	23
d.	Traitement d'urgence de l'hypocalcémie	23
i.	Évaluer la gravité de l'hypocalcémie	23
ii.	Explorations en urgence.....	24
iii.	Traitement d'urgence : le calcium intraveineux (IV)	24
1.	En cas d'hypocalcémie grave.....	24
2.	En cas d'hypocalcémie sans signe de gravité	25
iv.	Surveillance et mise en condition	26
v.	Prise en charge du patient à la sortie des urgences.....	26
e.	Traitement au long cours chez l'adulte et l'enfant	26
i.	Traitement chronique pharmacologique	26
1.	Sels de calcium <i>per os</i>	27
2.	Dérivés hydroxylés de la vitamine D.....	27
3.	Vitamine D native ou 25(OH)vitamine D	27
4.	Agonistes du récepteur de la PTH	28
a.	PTH(1-34) et dérivés	28
b.	PTH(1-84)	29
5.	Diurétiques thiazidiques.....	29
6.	Chélateurs non calciques de phosphate.....	29
7.	Nouveaux traitements.....	29
ii.	Traitements non pharmacologiques	30
1.	Prise en charge diététique.....	30
2.	Compléments alimentaires	30
a.	Sels de magnésium	30
b.	Sels de citrate	31
3.	Activité physique adaptée	31
4.	Prise en charge psychologique	31
5.	Soins complémentaires	31
f.	Cas particuliers.....	32
i.	Traitement de l'hypoparathyroïdie prévisible post-intervention du cou.....	32
ii.	Hypoparathyroïdie chez l'enfant.....	32
iii.	Hypoparathyroïdie chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement	33
iv.	Nouveaux-nés nés de mère atteinte d'hypoparathyroïdie ou hyperparathyroïdie primitive.....	33
v.	Hypoparathyroïdie et syndromes de malabsorption intestinale	33
3.	Suivi au long cours.....	34
a.	Objectifs	34
b.	Professionnels impliqués	34
c.	Rythme et contenu du suivi des patients avec hypoparathyroïdie.....	34
i.	Surveillance clinique.....	35
1.	Examen clinique.....	35
2.	Symptômes et qualité de vie	35
ii.	Surveillance biologique	35
1.	La calcémie	35
2.	La phosphatémie	35
3.	La fonction rénale.....	35
4.	Le remodelage osseux	36
5.	La vitamine D	36

6.	La calciurie et le risque lithogène	36
iii.	Surveillance morphologique	36
1.	Imagerie rénale.....	36
2.	Imagerie ophtalmologique	37
3.	Imagerie cérébrale.....	37
4.	Imagerie osseuse	37
4.	Prise en charge médico-sociale	37
	Contact avec l'association de patients.....	38
	Annexes.....	39
	Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration et la révision du présent PNDS.....	39
	Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	40
	Annexe 3. Tableau synoptique des causes d'hypoparathyroïdie.....	42
	Annexe 4. Valeurs de référence des variables biologiques utiles selon l'âge	43
	Annexe 5. Protocole de prise en charge de l'hypocalcémie aiguë en urgence.	45
	Annexe 6. Calendrier de suivi en cas d'hypoparathyroïdie chronique	46
	Annexe 7. Questionnaire HPQ28 de mesure de la qualité de vie, validé en Français.	47
	Annexe 8. Organigramme du centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate de l'enfant et de l'adulte.....	49
	Références bibliographiques	50

Introduction

1. 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 l'hypoparathyroïdie notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

2. 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 lecture (cf. Annexe 1). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires selon la méthodologie recommandée (cf. Annexe 2).

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(e) patient(e) souffrant d'une hypoparathyroïdie, dont le dépistage est fait par le médecin traitant 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, syndrome de microdélétion 22q11, Kearns Sayre, HDR...) et ne concerne pas les pseudo-hypoparathyroïdies (iPPSD ; syndromes de résistance à la PTH) pour lesquelles il existe un PNDS spécifique : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3404043/fr/ippsd-les-pathologies-de-l-inactivation-de-la-signalisation-ptth/ptthp-anciennement-pseudohypoparathyroidies-et-maladies-associees.

3. 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 moins activé, ce qui induit une stimulation de la sécrétion de PTH par exocytose des vésicules dont le contenu pourra alors entrer dans la circulation générale. La PTH va stimuler la libération de calcium de l'os, augmenter la réabsorption rénale de calcium et augmenter la synthèse rénale de calcitriol, favorisant ainsi l'absorption intestinale de calcium. Ces actions vont permettre le maintien de la calcémie (l'homéostasie calcique). En parallèle, la PTH va inhiber la réabsorption tubulaire de phosphate, ce qui a un effet hypophosphatémiant.

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 libre (ionisé) dans le milieu 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 (qui n'est pas indispensable au diagnostic), et d'une concentration sanguine de PTH inappropriée (nulle, basse ou dans l'intervalle des valeurs normales du laboratoire)¹.

Quelle qu'en soit la cause, l'hypoparathyroïdie peut se manifester par des signes cliniques d'hypocalcémie mais peut aussi être asymptomatique, ce qui entraîne souvent un retard de

plusieurs années au diagnostic². 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 de calcium liés à la croissance rapide : la petite enfance (jusqu'à 2 ans) et la puberté avec son pic de croissance.

L'hypoparathyroïdie répond à trois grands cadres nosologiques^{3,4} ; la plupart des diverses causes peuvent se rencontrer à tous les âges de la vie mais leurs fréquences relatives varient avec l'âge du patient (cf. Annexe 3) :

- Les hypoparathyroïdies acquises :
 - post-chirurgicales : chez l'adulte, c'est de loin la cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie (plus de deux tiers des cas)⁴ ; elle peut survenir après toute chirurgie du cou mais principalement suite à deux types d'intervention : la chirurgie thyroïdienne (0.5% à 9% d'hypoparathyroïdie permanente)^{5,6} ou la chirurgie parathyroïdienne. Le monitoring pré- et post-opératoire précoce de la PTH peut être utilisé pour dépister les patients à risque d'hypoparathyroïdie post opératoire.⁷
 - auto-immunes dues à des anticorps dirigés contre CaSR, contre NALP5, ou d'autres épitopes présents dans les cellules parathyroïdiennes². D'autres maladies auto-immunes sont alors fréquemment associées.
 - Syndrome APECED (*Autoimmune Poly Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*) ou Polyendocrinopathie auto-immune (PAI) de type 1⁸ : même s'il s'agit d'une pathologie auto-immune rare (1/80000), elle s'intègre dans une forme familiale habituellement de transmission autosomique récessive, due à des variants perte de fonction du gène *AIRE*, qui débute le plus souvent dans la petite enfance. L'hypoparathyroïdie est le symptôme le plus fréquent (80-95% des cas). Le spectre phénotypique est large, pouvant également associer d'autres atteintes endocriniennes (notamment un diabète ou une insuffisance surrénalienne), des atteintes cutanéomuqueuse notamment candidosique, dentaire, hépatique, pulmonaire, oculaire, et tubulaire rénale.
 - post-radiothérapie du cou
 - par surcharge ou infiltration des glandes parathyroïdes (comme dans la maladie de Wilson, l'hémochromatose primaire ou secondaire, l'amylose, la thalassémie majeure, la tuberculose, une infiltration métastatique ou la maladie de Riedel...)
- Les hypoparathyroïdies congénitales. Les mécanismes conduisant à une hypoparathyroïdie sont multiples⁹ :
 - par atteinte de l'embryogenèse des glandes parathyroïdes :
 - Syndrome de microdélétion 22q11 ou de DiGeorge (SDG ou syndrome vélo-cardio-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 hétérozygote de la région 22q11.21-q11.23 (identifiable par technique de cytogénétique moléculaire : hybridation *in situ* ou FISH, analyse chromosomique sur puce à ADN ou ACPA ou CGHarray, PCR quantitative) entraîne la perte d'une quarantaine de gènes. Le spectre phénotypique est large pouvant associer une dysmorphie faciale (oreilles bas implantées ou anomalies du pavillon, hypertélorisme, nez tubulaire, raccourcissement du sillon sous-nasal, petite bouche, rétrognathisme modéré), une fente palatine, des malformations cardiaques, des infections à répétition et des troubles du neurodéveloppement. Dans un petit nombre de cas de SDG, des délétions d'autres chromosomes ont été identifiés notamment en 10p13 (incluant le gène *GATA3* associé au syndrome HDR). Le diagnostic peut être fait à l'âge adulte. Les délétions ou variants perte de fonction du gène *TBX1* contenu dans la région minimale critique

- délétée dans le SDG sont associées aux 5 phénotypes majeurs de ce syndrome (dysmorphie faciale, cardiopathie, hypoplasie du thymus, fente palatine et hypoparathyroïdie).
- Syndrome HDR (*Hypoparathyroidism-Deafness-Renal dysplasia*), autosomique dominant, dû à une haplo-insuffisance de *GATA3* qui est un facteur de transcription indispensable intervenant dans l'embryogenèse des glandes parathyroïdes, du rein et de l'oreille interne. Le spectre phénotypique est large, avec une pénétrance incomplète, rendant le diagnostic possible dans le cas d'une hypoparathyroïdie isolée mais également au stade de défaillance rénale due à une uropathie sévère ou lors de l'exploration étiologique d'une surdité.
 - Les syndromes HRD (*Hypoparathyroidism-Retardation-Dysmorphism*) ou syndrome de Kenny-Caffey 1 (KCS1) et HRD-Sanjad-Sakati dus à une atteinte du gène *TBCE*. Le syndrome de Kenny-Caffey 2 (KCS2) est dû à une atteinte du gène *FAM111A*. L'hypoparathyroïdie s'associe à un retard de croissance intra-utérin puis à un retard statural sévère, une déficience intellectuelle, une microcéphalie, une dysmorphie faciale, des anomalies osseuses dans le KCS2, une ostéopétrose et une microphthalmie dans le KCS1.
 - Défaut du gène *GCM2* 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 foetale ; plus tard, GCMB participe à la régulation de la synthèse de PTH en régulant l'expression du CaSR.
 - Hypoparathyroïdie récessive liée à l'X par anomalie cytogénétique au locus Xq27.3 incluant le gène *SOX3* impliqué dans le développement des parathyroïdes (exceptionnel).
- Par défaut de production ou de sécrétion de PTH¹⁰ :
 - Les hypocalcémies autosomiques dominantes (HAD) par activation de la voie de signalisation du CaSR causées par des variants gain de fonction du gène *CASR* (type 1) ou du gène *GNA11* (type 2) codant pour la protéine $G_{q/11}$ impliquée dans la voie de signalisation du CaSR. L'hypoparathyroïdie autosomique dominante de type 1 est la cause la plus fréquente des formes génétiques isolées².
 - Les hypoparathyroïdies causées par des variants perte de fonction du gène codant 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 secondaire à une hypercalcémie maternelle : l'hypercalcémie chronique chez la femme enceinte freine le développement des glandes parathyroïdes foetales ; 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, le plus fréquemment par iatrogénie (inhibiteurs de la pompe à protons, diurétiques thiazidiques ou de l'anse...) ou par défaut d'absorption intestinale, 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 mais qui est probablement associé à l'hypomagnésémie induite.

L'hypoparathyroïdie est plus volontiers d'origine génétique qu'acquise chez l'enfant (l'inverse étant vrai 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. Ces formes congénitales sont parfois paucisymptomatiques et le diagnostic d'hypoparathyroïdie peut être fait de manière fortuite lors d'une biologie de suivi. Enfin, il faut noter qu'un nombre non négligeable de cas (jusqu'à 14% dans la cohorte française Épi-Hypo, plus encore chez l'enfant) n'a pas de cause identifiée : il se peut que ce soit parce que de nouvelles causes sont à identifier mais aussi parce l'enquête étiologique n'a pas été menée à son terme.

Recommandations concernant l'hypoparathyroïdie

1. Explorations initiales (diagnostics positif, étiologique et des complications)

a. Objectifs principaux

- 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 soins adapté à l'hypoparathyroïdie et l'âge de chaque patient(e)
- Effectuer la surveillance biologique et des complications à long terme de l'hypoparathyroïdie et de ses traitements.

b. Professionnels impliqués

Le dépistage est en général réalisé par les médecins généralistes et/ou les médecins urgentistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme associé ou une complication, principalement les chirurgiens réalisant des actes de chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne. Les explorations initiales permettant de retenir le diagnostic (positif, étiologique et des complications) de l'hypoparathyroïdie concernent tout médecin suspectant une hypoparathyroïdie. 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.

i. Pour le dépistage, tout professionnel de santé peut être impliqué, en particulier :

- Médecins généralistes et pédiatres
- Médecins urgentistes
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues

- Généticiens
- Médecins spécialistes parce que confrontés à un symptôme ou une complication de l'hypoparathyroïdie (dermatologues, radiologues, neurologues, ophtalmologistes, psychiatres, urologues, néphrologues...)
- Biologistes
- Chirurgiens (en particulier des glandes endocrines)
- Anesthésistes/réanimateurs
- Radiothérapeutes
- Chirurgiens-dentistes, en particulier pour les formes débutées dans l'enfance,

ii. Pour la confirmation de l'hypoparathyroïdie et la recherche de la cause

- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Néphrologues et pédiatres néphrologues
- Biologistes
- Généticiens et conseillers en génétique
- Cardiologues
- Chirurgiens (en particulier des glandes endocrines)
- Radiothérapeutes
- Anesthésistes/réanimateurs
- Immunologistes et médecins internistes
- Paramédicaux : infirmiers (ères), conseillers en génétique
- Médecins généralistes
- Rhumatologues

iii. Pour le dépistage et la prise en charge des complications liées à l'hypoparathyroïdie

- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Biologistes, Immunologistes
- Médecins généralistes
- Rhumatologues
- Gynécologues
- Neurologues
- Radiologues
- ORL
- Paramédicaux : infirmier(ères), diététicien(ne)s, cadres de soins, coordination de soins
- Ophtalmologistes
- Néphrologues, pédiatres néphrologues et urologues
- Chirurgiens-dentistes, orthodontistes

iv. 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
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Chirurgiens pratiquant des actes thyroïdiens/parathyroïdiens
- Paramédicaux : infirmier(ères), diététicien(ne)s, cadres de soins, coordination de soins

c. Démarche diagnostique (diagnostic positif)

i. Évoquer une hypoparathyroïdie

1. 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), voire totalement asymptomatique et à l'origine d'un retard au diagnostic, ou sévère et menaçant le pronostic vital. La profondeur de l'hypocalcémie, sa rapidité d'installation, l'âge du patient, les comorbidités et la cause rendent compte de la variabilité des manifestations cliniques et de leur gravité potentielle¹¹.

- En cas d'hypocalcémie d'installation aiguë : malaise du nourrisson, convulsions généralisées, laryngospasme, troubles du rythme cardiaque avec retentissement clinique (tachycardie ventriculaire voire torsade de pointe), hypotension par vasodilatation, insuffisance ventriculaire¹² ;
- En cas de manifestations plus frustes de l'hypocalcémie : troubles de l'excitabilité neuromusculaire (paresthésies, tétanies, crampes, douleurs diffuses, fatigabilité à l'effort), troubles du rythme cardiaque avec retentissement électrique (allongement du segment QT), brouillard cérébral, troubles de l'attention et des performances scolaires, mauvais état dentaire (altération de l'émail signant une hypocalcémie chronique au moment de la minéralisation de l'émail¹³, c'est-à-dire pendant la période prénatale pour les dents temporaires et pendant la période post-natale pour les dents permanentes^{14,15}) ;
- En cas de manifestations psychiques telles que la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, les pertes de mémoire, la sensation de brouillard intellectuel, l'agitation mais aussi l'irritabilité : elles peuvent se rencontrer chez l'adulte et le grand enfant. Certain(e)s patient(e)s décrivent aussi des « sensations de vibrations internes ».

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, typiquement induite par le gonflement d'un brassard à pression artérielle sur le membre), ou un signe de Chvostek (contraction de la joue et de la lèvre supérieure secondaire à la percussion digitale de la face).

2. Cas particuliers

a. Chez le nouveau-né

Toute hypocalcémie profonde ou persistante au-delà du troisième jour de vie (au-delà de la période d'hypocalcémie transitoire néonatale physiologique) 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 pendant la période néonatale que les hypoparathyroïdies congénitales sévères se révèlent, le plus souvent.

La deuxième cause particulière en période néonatale est l'hypoparathyroïdie fonctionnelle par sidération des parathyroïdes fœtales, réactionnelle à une hypercalcémie maternelle quelle qu'en soit la cause (hyperparathyroïdie primitive maternelle non ou sous-traitée, ou une hypoparathyroïdie maternelle sur-traitée). La mesure de la calcémie chez la mère, idéalement

associée à une mesure de la concentration circulante de PTH, permettra de différencier une hypoparathyroïdie congénitale d'une hypoparathyroïdie fonctionnelle secondaire à une hypercalcémie maternelle.

b. Chez l'enfant

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

Toute crise convulsive inaugurale de l'enfant, y compris dans le cas d'une hyperthermie, doit faire réaliser une mesure de la calcémie. En effet, tout syndrome fébrile majore les besoins calciques et il y a alors un risque de décompensation d'une hypoparathyroïdie jusque-là stable et donc méconnue. Il est également indispensable de 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 syndromique (*cf.* ci-dessus).

c. 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 : elle peut survenir principalement lors de thyroïdectomies (qu'elles soient totales, surtout, ou plus rarement partielles) mais aussi après chirurgie des parathyroïdes (notamment en cas d'exploration cervicale bilatérale ou de résection de plusieurs glandes) 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) est indispensable mais l'ensemble de ces chirurgies cervicales devrait être suivi par une mesure de la calcémie et de la concentration circulante de PTH concomitante dans les 12 à 24 heures¹⁶ : le nadir de la calcémie se situe habituellement entre 24 et 48 heures après la chirurgie, mais des hypocalcémies sévères symptomatiques peuvent se voir dès la salle de réveil. Dans le cas d'une chirurgie 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 après l'intervention (en pratique, la majorité récupère dans les 3 à 6 mois¹⁷ même si jusqu'à 10% des cas peuvent aussi récupérer dans les 12 mois suivant la chirurgie) dans deux tiers des cas et ne nécessite alors qu'un traitement symptomatique et une surveillance clinico-biologique pendant la même période. Quoi qu'il en soit, 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 diagnostic d'hypoparathyroïdie chronique est retenu lorsque l'hypoparathyroïdie persiste plus de 6 mois après l'intervention cervicale^{3,9} : ce délai devrait être prochainement allongé à 12 mois compte tenu de la récupération encore possible dans un nombre non négligeable de cas dans cet intervalle. Il existe des cas de récupération de la fonction parathyroïdienne au-delà de 12 mois mais ces cas sont rares.

Les facteurs de risque d'avoir une hypoparathyroïdie chronique après intervention du cou sont multiples : la présence d'une maladie de Basedow, la nécessité d'un curage ganglionnaire, une chirurgie bilatérale ainsi que la présence d'une ou plusieurs parathyroïdes à l'anatomopathologie^{17,18}. Il est fortement recommandé que le geste chirurgical soit réalisé dans un centre ayant un volume d'interventions important pour diminuer le risque de cette complication, en particulier après chirurgie bariatrique ou d'antécédents d'obésité favorisant une fibrose péri-thyroïdienne et des adhérences^{1,19}.

d. Devant des signes radiologiques d'hypoparathyroïdie/hypocalcémie

Il n'existe pas de signe radiologique osseux pathognomonique de l'hypoparathyroïdie. Cependant, en raison de l'absence de remodelage osseux due à la carence en PTH, des corticales épaissies sur les os longs ainsi qu'une augmentation de la longueur trabéculaire peuvent être retrouvées. Il faut noter que ces signes sont subjectifs.

e. Devant une complication potentielle de l'hypoparathyroïdie/hypocalcémie

i. La cataracte

Une cataracte, sous-capsulaire la plupart du temps, survenant chez l'adulte jeune (voire l'adolescent), donc dans un contexte inhabituel, doit faire suspecter une hypoparathyroïdie et mesurer la calcémie à jeun²⁰. Le risque de cataracte augmente avec la durée de l'hypocalcémie.

ii. Les anomalies dentaires

Des anomalies dentaires peuvent être retrouvées dans l'hypoparathyroïdie chronique, si elle est présente pendant la période de minéralisation des dents (période prénatale pour les dents temporaires et post-natale pour les dents permanentes) : hypoplasie amélaire (défaut de minéralisation de l'émail dentaire) ayant pour conséquence une susceptibilité accrue à la carie dentaire et à l'usure dentaire post-éruptive, et plus rarement hypodontie, microdontie, raccourcissement des racines dentaires. Si des soins orthodontiques s'imposent, une surveillance particulière est nécessaire¹⁵.

iii. Les calcifications ectopiques

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 des tissus mous comme le tissu sous-cutané, les muscles, le cœur, les vaisseaux et valves cardiaques. Toute calcification des tissus mous sans cause doit faire suspecter une hypoparathyroïdie et faire mesurer la calcémie à jeun. La physiopathologie à l'origine des calcifications n'est pas élucidée mais il est probable qu'une hyperphosphatémie et un produit phosphocalcique élevé participent aux dépôts calciques^{17,21}.

iv. Les complications rénales

Les complications rénales de l'hypoparathyroïdie sont les calculs rénaux, la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale²². 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^{23,24}.

v. Les atteintes du système Nerveux Central (SNC)

Les atteintes du SNC sont principalement le syndrome de Fahr et les convulsions, les deux pouvant être associés. Le syndrome de Fahr (non spécifique à l'hypoparathyroïdie) est caractérisé par des calcifications cérébrales, principalement des noyaux gris centraux (putamen, noyaux caudés, cervelet, thalamus)²³ associées à des troubles neuropsychiques. Les convulsions peuvent survenir lors d'épisodes d'hypocalcémies profondes ou aiguës 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. A 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 ne sont pas nécessairement associées à l'hypoparathyroïdie. Il faut noter qu'il n'existe pas de preuve, à l'heure actuelle, d'association entre ces images et un retentissement fonctionnel et/ou clinique²⁵. Une étude récente a cependant montré qu'il existait d'authentiques anomalies structurales cérébrales (non nécessairement associées à des calcifications) en rapport avec l'hypoparathyroïdie (et son ancienneté) en IRM (réduction de volume de l'hippocampe et du thalamus) : ces modifications sont d'ailleurs associées à des symptômes spécifiques (comme le « brouillard mental ») et une diminution de la qualité de vie²⁶.

vi. Des 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.

Chez l'adulte, si une ostéodensitométrie est réalisée, une augmentation de la densité minérale osseuse prédominant au niveau lombaire peut être observée²⁷. Néanmoins, une prévalence accrue des fractures vertébrales lombaires et des 2 dernières vertèbres thoraciques a pu être rapportée^{28,29} liées à une modification de la microarchitecture osseuse³⁰.

Jusqu'à présent, il n'était pas recommandé de réaliser une surveillance par ostéodensitométrie chez les patients ayant une hypoparathyroïdie isolée, ni lors du diagnostic. Cependant, il faut rappeler que cette pathologie touche principalement une population de femmes et qu'elles doivent bénéficier, comme la population générale du dépistage de l'ostéoporose et de la prévention du risque fracturaire.

Des calcifications des noyaux gris centraux (*cf.* ci-dessus), mais parfois touchant l'encéphale de façon plus diffuse, sont possibles (syndrome de Fahr) et témoignent d'une hypocalcémie chronique²⁵ ; 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).

3. 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 que 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 et confirmée dans un second prélèvement.

4. Découverte au cours de l'exploration d'un syndrome

Certaines pathologies (le plus souvent géniques ou chromosomiques) peuvent être associées à une hypocalcémie, en général latente initialement. Il faut donc mettre en place une éducation du patient et/ou de sa famille aux signes cliniques d'hypocalcémie devant faire réaliser une biologie en urgence. Il faut également proposer un suivi régulier de la calcémie pour les patients présentant par exemple, une microdélétion 22q11, diagnostiquée 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 ; etc...(*cf. supra*)

5. Découverte au cours d'un dépistage familial

Chez un patient sans antécédent de chirurgie cervicale ni de radiothérapie ou dans un contexte familial de maladie du métabolisme minéral (principalement du calcium) évoquant une forme héréditaire et *a fortiori* lorsque l'étiologie est inconnue, une analyse génétique doit être proposée. Dans ce cadre, une enquête familiale peut être réalisée chez ses ascendants, collatéraux et/ou descendants du premier degré pour rechercher un caractère familial¹⁷ ;

parfois, la mesure de la calcémie à jeun peut suffire comme pour l'hypocalcémie autosomique dominante. L'analyse génétique chez les apparentés (étude de ségrégation) peut également aider à l'interprétation des données génétiques en cas de variant de pathogénicité incertaine. Si une cause génétique est identifiée, un conseil génétique et une analyse génétique doivent être proposés aux apparentés, en fonction du mode de transmission. Chez l'enfant, la recherche génétique n'est proposée qu'en cas de bénéfice immédiat pour l'enfant. Si l'anomalie génétique familiale est retrouvée malgré l'absence d'hypocalcémie, un suivi adapté de la pathologie doit être proposé au patient dépisté, incluant la calcémie.

ii. Confirmer le diagnostic d'hypoparathyroïdie : explorations de première intention

Le diagnostic positif d'hypoparathyroïdie est biologique (les valeurs de références selon l'âge sont rappelées dans l'Annexe 4) :

- la **calcémie totale 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, puisqu'une grande partie du calcium mesuré dans le sang est lié aux protéines. Dans de nombreuses circonstances pathologiques, il peut exister des hypocalcémies transitoires et des fausses hypocalcémies par hypoprotidémie (insuffisance hépatique et syndrome néphrotique par exemple). Dans ce cas, la mesure de la concentration circulante 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. On considère généralement qu'elle est diminuée 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 en évitant la fuite de CO₂ et le maintien du pH, 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, d'autant plus que la mesure de calcium ionisé n'est pas remboursée en laboratoire de ville. Il peut exister une dissociation entre les résultats apportés par une mesure de la concentration de calcium total et celle de calcium ionisé en cas d'anomalies de la protidémie et/ou d'anomalie de l'état acide-base. En l'absence d'hypoprotidémie ou d'anomalie de l'état acide-base, la valeur de la calcémie totale est au moins aussi fiable que la valeur de calcémie corrigée qui entraîne plus d'erreur de catégorisation (entre calcémie normale et hypocalcémie) que l'utilisation de la valeur de calcium total circulant^{31,32}.
- Associée à cette hypocalcémie et mesurée au même moment (sur le même prélèvement sanguin), la concentration circulante de **PTH est soit basse (voire indosable)**, en particulier chez l'enfant ou dans les hypoparathyroïdies totales, soit **dans l'intervalle des valeurs « normales » du laboratoire et donc inadaptée à l'hypocalcémie concomitante**, en particulier chez l'adulte et dans les hypoparathyroïdies partielles. A 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. Il existe trois générations de dosage de PTH en fonction des fragments de PTH isolés et des anticorps utilisés (seuls des kits issus des deux dernières générations sont actuellement utilisés dans les laboratoires d'analyses médicales). Tout comme la mesure du calcium, il est recommandé de respecter certaines conditions pré-analytiques en privilégiant la mesure de PTH dans le plasma et sur tube EDTA. Il n'existe pas de recommandation actuellement sur le fait de préférer un test de 2^{ème} ou

de 3^{ème} génération dans l'hypoparathyroïdie. Néanmoins, dans les situations de post-thyroïdectomie, un test de 3^{ème} génération refléterait probablement mieux la fonction parathyroïdienne dans les premières heures post-opératoires³³.

- La **phosphatémie à jeun** est le plus souvent dans les valeurs hautes de la normale ou **élevée**. Chez l'enfant et l'adolescent, cette mesure doit être interprétée en fonction de l'âge (cf. Annexe 4). La mesure de la phosphatémie n'est cependant pas indispensable au diagnostic positif de l'hypoparathyroïdie.
- En l'absence de traitement, la **calciurie à jeun est basse** (chez l'enfant, on peut raisonner sur la calciurie non à jeun et/ou un rapport calcium/créatinine urinaires dans une miction). Attention, la calciurie peut être conservée voire élevée dans certains cas et orienter vers des variants activateurs du CaSR ou des protéines de sa voie de signalisation. Il n'existe cependant pas de seuil de valeur de calciurie permettant fiablement d'orienter le diagnostic. La mesure de la calciurie n'est donc pas indispensable au diagnostic positif de l'hypoparathyroïdie.
- 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 protons peuvent induire des hypomagnésémies. A noter, l'hypoparathyroïdie peut aussi être à l'origine d'une excrétion urinaire accrue de magnésium : la correction de la magnésémie (parfois difficile du fait de la fuite rénale) ne permet alors pas de guérir l'hypoparathyroïdie. Il faut cependant noter que la magnésémie reflète mal le contenu en magnésium de l'organisme : il peut alors exister des déficits en magnésium avec des concentrations circulantes de magnésium dans l'intervalle des valeurs normales du laboratoire. Pour retenir le diagnostic d'hypoparathyroïdie non fonctionnelle, nous recommandons de répéter les mesures (calcium et PTH) après la correction prolongée de toute hypomagnésémie, le cas échéant.

Devant toute hypocalcémie (quelle qu'en soit la cause), des explorations complémentaires sont indispensables. Cependant, l'exploration de première intention 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 magnésémie et la concentration circulante de PTH doivent être mesurées à jeun ; le capital en 25(OH)vitamine D et la phosphatémie peuvent être mesurés, de même que la calciurie et la créatininurie (cette dernière permettant de vérifier que le recueil est complet) 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, la valeur de 25(OH)vitamine D, la calciurie et créatininurie sur échantillon doivent être mesurés sans attendre que le patient soit à jeun. La calciurie et la créatininurie au cours d'un recueil des urines des 24 heures aidera à l'adaptation du traitement mais ne doit pas retarder la mise en place du traitement symptomatique.
- 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, la valeur de 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, afin de différencier une hypocalcémie congénitale d'une hypocalcémie secondaire à une hypercalcémie maternelle.

d. Recherche de la cause (diagnostic étiologique)

Le diagnostic positif 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. Il faut noter que, sauf dans le cas de l'insuffisance rénale terminale, une hypocalcémie associée à une élévation de la concentration circulante de PTH indique une autre cause (*cf.* diagnostic différentiel) soit une pseudo-hypoparathyroïdie (ou iPPSD) soit une « hyperparathyroïdie secondaire ». La phosphatémie élevée sera un élément fort dans la suspicion diagnostique d'hypoparathyroïdie mais n'est pas indispensable au diagnostic positif ou étiologique.

Une fois ce diagnostic d'hypoparathyroïdie retenu, l'enquête étiologique est indispensable. Connaître la cause est important non pas pour le traitement qui reste symptomatique et identique quelle que soit la cause, mais surtout pour les cibles et les adaptations thérapeutiques qui peuvent varier. Par ailleurs, le suivi sera adapté à la pathologie et aux éventuelles autres atteintes d'organes des pathologies syndromiques. Enfin, un dépistage des apparentés doit être entrepris dans les causes héréditaires.

i. Dans un contexte prédisposant à l'hypoparathyroïdie

1. Intervention du cou (chirurgie ou radiothérapie)

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

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 qui serait alors de découverte fortuite. De même, toute intervention du cou devrait être suivie d'une mesure de la calcémie et de la concentration circulante de PTH concomitante réalisée dans les 12 à 24 heures suivant la chirurgie¹⁶. En cas de doute, cette mesure doit être répétée dans les jours suivants et à chaque nouvelle intervention. En cas d'hypocalcémie survenant après l'intervention, l'exploration de première intention (*cf.* section ii.) doit être réalisée et, en cas de symptômes cliniques francs, le traitement doit être entrepris avant l'obtention des résultats des explorations.

Afin de dépister les patients à risque d'hypoparathyroïdie post-opératoire, différents protocoles se fondant sur le contrôle et la concentration de PTH post-opératoire existent en fonction des centres : des valeurs de PTH <15 pg/mL exposeraient à un risque d'hypocalcémie plus important, nécessitant d'initier une supplémentation transitoire et un monitoring du calcium. *A contrario*, une concentration de PTH >15 pg/mL permettrait un arrêt de la supplémentation *per os* avec le maintien d'une surveillance rapprochée^{34,35}. Il faut noter qu'il ne paraît pas raisonnable de considérer des seuils issus de valeurs brutes pour les raisons invoquées plus haut : d'une part, ces seuils sont issus de kits de mesure de la PTH de 2^{ème} génération (des kits de 3^{ème} génération devraient avoir des seuils plus bas) ; d'autre part, il existe une variabilité inter-laboratoires ; ces seuils sont donc propres à chaque équipe et ne peuvent pas être transposés en population générale. Dans tous les cas, s'ils sont utiles aux équipes chirurgicales pour diminuer leur charge de soins post-opératoires, ces seuils ne semblent pas adaptés à la prise en charge individuelle. Nous recommandons donc que tout patient ayant une chirurgie à risque d'hypoparathyroïdie ait une mesure de la calcémie dans les jours suivants l'intervention et qu'elle soit répétée en cas de symptômes et/ou de suspicion clinique.

2. Dans le cadre d'un syndrome évocateur

Lors d'un syndrome évocateur (syndrome de Fahr, fente labiopalatine évocatrice de syndrome de microdélétion 22q11, etc...), la mesure de la calcémie à jeun (basse) associée à une concentration circulante de PTH insuffisante (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).

3. Dans les formes familiales

Dans le cadre des formes familiales, le diagnostic d'hypoparathyroïdie héréditaire peut être retenu sur la présence d'une hypocalcémie, sur l'anamnèse et sur l'absence d'autre cause évidente comme une intervention cervicale (en particulier, chez l'adulte). Il faut tout de même mesurer la phosphatémie (qui n'est pas indispensable), la magnésémie et la concentration circulante concomitante de PTH au moment d'une hypocalcémie. Il faut vérifier que le mode de transmission est compatible avec la cause familiale identifiée. Dans le cadre des maladies génétiques, une étude moléculaire peut être nécessaire afin d'étayer le diagnostic : en particulier, il faut considérer que toute hypoparathyroïdie identifiée chez un enfant (en dehors d'une chirurgie connue) est due à une cause génétique jusqu'à preuve du contraire. En France, il est possible d'accéder au diagnostic moléculaire à partir des centres de compétence/référence de la filière maladies rares OSCAR. Dans le cas où une forme familiale est identifiée mais que le diagnostic moléculaire de première intention est négatif, il est recommandé d'avoir recours à une analyse pangénomique au travers du Plan France Médecine Génomique.

4. Dans l'enfance

Chez l'enfant (moins souvent soumis à des interventions du cou), les causes génétiques 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 (\pm 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 dans les formes familiales.

5. En cas 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 cherchés à l'interrogatoire et à l'examen clinique. L'historique des mesures de calcémies antérieures est très utile s'il est disponible. 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 (interrogatoire 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 ou d'une atteinte cardiaque dans le cadre du syndrome de microdélétion 22q11, 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 sans cause retrouvée nécessite le plus souvent le recours à un centre de référence/compétence pour vérifier que des explorations exhaustives en l'état actuel des connaissances ont été effectuées avant de retenir une forme « idiopathique ».

e. Recherche des complications

Les complications potentielles de l'hypoparathyroïdie peuvent atteindre tous ou presque tous les organes. Cependant, les complications principales concernent le rein, l'œil et le cerveau.

i. Rénales

Les complications rénales de l'hypoparathyroïdie sont majoritairement représentées par : la lithiase rénale (calculs rénaux dans les voies urinaires), la néphrocalcinose (dépôts calciques dans le parenchyme rénal) et l'insuffisance rénale²² (diminution du débit de filtration

glomérulaire). Cependant, compte tenu de la prévalence élevée de celles-ci dans la population générale, avant de pouvoir considérer qu'elles sont liées/aggravées par l'hypoparathyroïdie, il semble licite de connaître leur présence au moment du diagnostic d'hypoparathyroïdie. Chez tout patient chez qui une hypoparathyroïdie vient d'être diagnostiquée, il est alors recommandé de :

- Dépister la maladie rénale chronique : par la mesure de la créatininémie à jeun avec le calcul du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule la plus adaptée en fonction de l'âge ;
- Chercher la présence de calculs rénaux/néphrocalcinose : par une imagerie rénale (échographie rénale en pédiatrie, échographie rénale ou scanner rénal faible dose sans injection chez l'adulte).

Une prise en charge néphrologique doit être proposée en cas d'identification d'une anomalie, qu'elle soit liée à l'hypoparathyroïdie ou non.

ii. Ophtalmologiques

Après plusieurs publications de cas et séries de cas rapportant des cataractes précoces dans l'hypoparathyroïdie, les complications ophtalmologiques font partie du dépistage dans l'hypoparathyroïdie chronique. Une analyse de registre avait montré qu'il n'y avait pas de sur-risque dans l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale³⁶, ce qui est différent dans une autre population dans laquelle un sur-risque était identifié³⁷. Dans l'hypoparathyroïdie non-chirurgicale, une étude coréenne³⁸ et une étude danoise³⁹ ont montré un sur-risque par rapport à une population contrôle. Il semble donc que, même s'il existe des divergences dans l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale, les études menées dans l'hypoparathyroïdie non-chirurgicale concordent avec un sur-risque de cataracte. Il apparaît donc raisonnable de la dépister le plus tôt possible, d'autant plus que la chirurgie est plus précoce et spécifique⁴⁰.

Il faut noter que la cataracte n'est pas la seule complication ophtalmologique de l'hypoparathyroïdie : l'adaptation de l'acuité visuelle nécessitant la contraction musculaire, il semble raisonnable de re-évaluer toute baisse d'acuité visuelle après correction d'une hypocalcémie.

iii. Cérébrales

Des calcifications des noyaux gris centraux (ou syndrome de Fahr) ont été décrites dans des séries de cas⁴¹. Les épisodes de tétanie, de convulsions, de mouvements anormaux ou la présence de troubles neuropsychiques semblent associés à la sévérité des calcifications, sans certitude néanmoins. Ces séries associent souvent hypoparathyroïdie et pseudo-hypoparathyroïdie. Par ailleurs, il semble que le sur-risque de syndrome de Fahr dans l'hypoparathyroïdie soit surtout documenté pour les formes non chirurgicales. Cela dit, même en cas d'hypoparathyroïdie post-chirurgicale, il existe des modifications cérébrales associées aux symptômes rapportés par les patients²⁶. Il n'est donc pas recommandé de réaliser une imagerie cérébrale au diagnostic de toute hypoparathyroïdie, car celle-ci ne modifie ni le traitement ni le pronostic. Cependant, en cas de manifestation clinique (convulsion, mouvements anormaux ou troubles neuropsychiques atypiques), il semble raisonnable de proposer une imagerie.

iv. Osseuses

L'hypoparathyroïdie entraîne une diminution du remodelage osseux et ainsi une diminution de l'adaptation des os aux contraintes mécaniques. Les données concernant le risque de fracture associée à l'hypoparathyroïdie semblent discordantes : l'effet semble différent en fonction de la cause (chirurgicale ou non chirurgicale) et du site considéré^{42,43}. Même s'il n'est pas certain que l'ostéodensitométrie seule suffise à prédire correctement le risque fracturaire, il semble licite de réaliser une première mesure de la densité minérale osseuse chez les patients adultes

chez qui une hypoparathyroïdie est diagnostiquée.

2. Prise en charge thérapeutique

a. Objectifs de la prise en charge

L'hypoparathyroïdie est une maladie qui peut être aiguë (de quelques heures à quelques mois) dans un contexte post-opératoire (*cf.* Annexe 5). On parle alors de forme transitoire. Dans le cadre d'une forme secondaire/fonctionnelle dont la cause peut être guérie (comme en cas d'hypomagnésémie), l'hypoparathyroïdie peut aussi être transitoire. En dehors de ces formes transitoires, l'hypoparathyroïdie est le plus souvent 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'hypoparathyroïdie.

i. Éviter les situations d'hypocalcémies aiguës menaçantes

Maintenir des concentrations de calcium compatibles avec le développement (chez l'enfant) et limitant la survenue de signes cliniques d'hypocalcémie nécessite en général des calcémies supérieures à 1,80 mmol/l (4,5 mg/dL). Le plus souvent, on visera une calcémie à jeun dans les valeurs normales basses du laboratoire⁴⁴ (entre 2,0 et 2,2 mmol/l, entre 5,0 et 5,5 mg/dL) mais ces cibles peuvent dépendre de chaque patient(e).

ii. Éviter les complications à long terme spécifiques de l'hypoparathyroïdie

1. Limiter l'hyperphosphatémie

La carence en PTH entraîne une élévation de la phosphatémie par augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de phosphate. L'hyperphosphatémie (et le produit phosphocalcique qui est le produit de la valeur de calcémie totale par celle de la phosphatémie concomitante) est associée à des complications à long terme de l'hypoparathyroïdie, notamment des troubles neurologiques²⁵, des complications rénales et le décès⁴⁵. Il est recommandé de maintenir un produit phosphocalcique en-dessous de la valeur normale haute pour l'âge⁴⁴ : une étude observationnelle danoise chez l'adulte rapporte que le sur-risque de décès augmente dès 2,62 mmol²/L²⁴⁵ ainsi que pour des concentrations de phosphate supérieures à 1.28 mmol/L. Certaines recommandations proposent de maintenir un produit phosphocalcique <4,4 mmol²/L² (55 mg²/dl²)¹⁷. Cependant, il faut être prudent concernant ces seuils : en effet, la littérature n'est pas claire quant au seuil à viser puisqu'il n'existe pas d'étude clinique interventionnelle ayant démontré l'intérêt de corriger le produit phosphocalcique. Cibler une phosphatémie dans les valeurs normales supérieures pour l'âge semble être un bon compromis.

La première ligne de prise en charge de l'hyperphosphatémie repose sur la prise en charge diététique, en tenant notamment compte des additifs alimentaires contenant du phosphore (E339) et qui peuvent doubler la charge phosphatée quotidienne (*cf infra*). Si avec les mesures diététiques, la phosphatémie n'est pas suffisamment contrôlée, un traitement par chélateur de phosphore peut être mis en place pendant les repas pour limiter l'absorption intestinale de phosphore (*cf infra*). Cependant, il faut noter que le mécanisme principal de l'hyperphosphatémie dans cette situation est la réabsorption rénale de phosphate : le bénéfice clinique de la diminution des apports alimentaires doit encore être évalué.

2. Favoriser l'autonomisation et l'empowerment

Que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, tout(e) patient(e) ayant une hypoparathyroïdie chronique devrait avoir accès à un programme d'éducation thérapeutique (ETP) au cours duquel les mécanismes (simples), les symptômes et les principes de la prise en charge (en termes de suivi, de thérapeutique, de diététique, d'activité physique adaptée) devraient être abordés afin de faciliter l'adhésion et le pronostic. Ces programmes permettent l'acquisition de compétences afin de ne pas se retrouver en situation de dyscalcémie aiguë et/ou permettre au (à la) patient(e) de savoir gérer cette situation sans avoir besoin de solliciter un professionnel de santé. Ils permettent d'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 (de la) patient(e) 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. L'ETP permet d'améliorer le vécu de la maladie pour les personnes atteintes d'hypoparathyroïdie ainsi que de leur entourage. Chez les enfants, les parents devraient participer au programme, ainsi que les proches amenés à aider le(a) patient(e) chez les adultes. En favorisant l'appropriation de la maladie et l'autonomie, l'ETP permet d'améliorer le vécu de l'hypoparathyroïdie pour les patients, mais également pour leur entourage. Il est important d'inclure les membres du foyer familial (parents, conjoints...) dans les programmes d'ETP afin qu'ils apprennent et appréhendent les symptômes et ne génèrent pas involontairement un sentiment d'incompréhension voire de culpabilité pour leur proche malade. En France, plusieurs programmes existent (en présentiel ou en virtuel), et de nouveaux programmes sont en cours d'élaboration.

3. Maintenir la meilleure qualité de vie possible

La qualité de vie liée à la santé est un concept multidimensionnel qui a un fort impact, non seulement sur l'adhésion au traitement, au suivi mais aussi sur les capacités d'un individu à maintenir des activités de la vie de façon normale. Pour cela, il est important de mesurer la qualité de vie et de viser à l'améliorer le plus possible. En particulier, les symptômes sont fortement associés à une dégradation de la qualité de vie : aussi, l'éviction (ou la diminution) des symptômes est un objectif en soi. L'hypoparathyroïdie chronique peut être associée à une asthénie importante ainsi qu'à des altérations de l'humeur notamment des épisodes d'anxiété, de troubles anxio-dépressifs, de phobie impactant la qualité de vie^{9,46}. Il est aussi nécessaire de former les professionnels de santé (chirurgien, généraliste, spécialiste) à la compréhension et la reconnaissance des symptômes impactant la qualité de vie, car la plupart des patients atteints d'hypoparathyroïdie signalent une sous-estimation voire un manque de considération/compréhension^{47,48}.

iii. Éviter les complications liées au traitement

Compte tenu du mode d'action des traitements utilisés dans l'hypoparathyroïdie (en particulier, les dérivés hydroxylés de la vitamine D), le traitement s'efforcera de :

1. Limiter l'hypercalciurie

La principale complication du traitement chronique de l'hypoparathyroïdie est une quantité plus importante de calcium dans l'urine, favorisée par la fuite rénale de calcium induite par le déficit en PTH. Pour limiter le risque de lithiase rénale par augmentation de la quantité/concentration de calcium dans l'urine, deux éléments sont à prendre en compte :

- L'augmentation du débit de calcium, souvent appelée « hypercalciurie de débit »³¹ :
 - o Chez l'adulte, elle est mesurée au cours d'un recueil des urines des 24 heures ;

pour s'assurer que le recueil des urines des 24 heures est complet, il est recommandé de mesurer de façon concomitante l'excrétion urinaire de créatinine ; on parle alors d'hypercalciurie à partir de

- Plus de 7,5 mmol/jour (300 mg/jour) chez l'homme
- Plus de 6,25 mmol/jour (250 mg/jour) chez la femme

Ces valeurs ne sont valables que si le recueil est complet sur les 24 heures : la créatininurie doit alors se situer entre 0,13 et 0,17 mmol/kg/j chez la femme, et 0,15 et 0,21 mmol/kg/j chez l'homme

- Chez l'enfant, on parle le plus souvent d'hypercalciurie pour des valeurs de calciurie > 0,15 mmol/kg de poids corporel/jour quel que soit le sexe¹⁷.
- L'augmentation de la concentration de calcium, souvent appelée « hypercalciurie de concentration » : elle est mesurée dans n'importe quel échantillon d'urine ; on parle d'hypercalciurie à partir d'une valeur au-dessus de 3,8 mmol/L ; c'est au-dessus de ce seuil que peuvent se former les cristaux à l'origine de calculs rénaux.

Il faut savoir que la calciurie augmente :

- Linéairement avec les apports de chlorure de sodium : en cas d'hypercalciurie, il est recommandé de réduire les apports en sel (chlorure de sodium). L'objectif d'un régime normosodé, avec des apports en sodium autour de 6 grammes/jour, peut être au mieux apprécié par la natriurèse des 24 heures (mesurée au cours du même recueil que celui de la calciurie) dont on souhaite qu'elle soit ≤ 100 mmol/j ;
- Linéairement avec les apports de protéines animales : en cas d'hypercalciurie, il est recommandé d'avoir un régime normo-protidique, en général aux environs de 0,8-1 g/kg/jour de poids corporel ; ceci peut être au mieux apprécié par l'excrétion urinaire de l'urée des 24 heures (mesurée au cours du même recueil que celui de la calciurie, analyse non remboursée). En pratique, on peut proposer aux patients de consommer une seule portion de protéines animales (viande, poisson, œuf) par jour ;
- Non linéairement avec les apports de calcium : il est recommandé que les patient(e)s ayant une hypoparathyroïdie chronique reçoivent des apports alimentaires de calcium au moins égaux à ceux de la population générale (*cf. infra*) ;
- La faible hydratation : L'hydratation est importante pour limiter l'hypercalciurie de concentration mais ne modifie pas l'hypercalciurie de débit. La première règle à donner aux patients à risque de lithiase rénale (quelle qu'en soit la cause) est d'avoir une hydratation suffisante, répartie sur la journée, classiquement environ 1 à 1,5 L/m² par jour soit une diurèse de 2 L ou plus sur les 24 heures. En cas de pathologie lithiasique rénale active, une hyperhydratation sera proposée avec l'objectif d'obtenir des urines claires sur l'ensemble du nyctémère.

2. Éviter la survenue d'une hypercalcémie

Les épisodes d'hypercalcémie sont associés à un sur-risque de mortalité, d'infections, de maladies cardio-vasculaires et rénales dans l'hypoparathyroïdie⁴⁵. Lutter contre le risque de développer une hypercalcémie (donc un surtraitement) nécessite de :

- Surveiller régulièrement la calcémie
- Savoir reconnaître les signes d'hypercalcémie
- Re-évaluer la calcémie après tout changement de posologie de traitement
- Éviter d'associer plusieurs traitements hypercalcémiant
- Éviter les épisodes de déshydratation aiguë

3. Limiter l'hyperphosphatémie

Les dérivés hydroxylés de la vitamine D, en même temps qu'ils augmentent l'absorption intestinale de calcium, augmentent l'absorption intestinale de phosphate et peuvent ainsi favoriser et/ou entretenir une hyperphosphatémie. Lutter contre le risque de développer/entretenir une hyperphosphatémie (donc un surtraitement) passe par :

- La surveillance régulière de la phosphatémie
- La réévaluation de la phosphatémie après tout changement de posologie de traitement à risque de favoriser une hyperphosphatémie
- La limitation des fortes doses de dérivés hydroxylés de la vitamine D

La prise de calcium pendant les repas pourra limiter l'hyperphosphatémie mais le calcium sera moins absorbé et permettra moins d'augmenter la calcémie.

4. Limiter la survenue de lithiase rénale et/ou d'une néphrocalcinose

L'hypoparathyroïdie, en raison du déficit en PTH, entraîne une fuite rénale de calcium. Le traitement habituel de l'hypoparathyroïdie peut entraîner une augmentation de la calciurie (dérivés hydroxylés de la vitamine D et sels de calcium) mais aussi de la phosphaturie (dérivés hydroxylés de la vitamine D), les deux pouvant concourir à augmenter le risque de lithiase rénale et/ou de néphrocalcinose. Limiter le risque de lithiase rénale/néphrocalcinose passe par :

- Surveiller régulièrement les marqueurs de risque de récurrence de lithiase rénale
- Diluer suffisamment les urines sur l'ensemble du nyctémère afin d'obtenir le plus souvent possible une calciurie inférieure au seuil de saturation de l'urine en calcium (<3,8 mmol/L)
- Limiter le débit d'excrétion de calcium :
 - o Par les mesures diététiques (*cf. infra*)
 - o En limitant la posologie des dérivés hydroxylés de la vitamine D et des sels de calcium
 - o En utilisant des traitements hypocalciurants
- Limiter le débit d'excrétion de phosphate :
 - o Par les mesures diététiques (*cf. infra*)
 - o En limitant la posologie des dérivés hydroxylés de la vitamine D
- Augmenter les facteurs anti-lithogènes dans l'urine :
 - o Le magnésium
 - o Le citrate

Tout patient à risque de lithiase rénale/néphrocalcinose doit bénéficier d'une prise en charge spécialisée par un médecin (néphrologue ou urologue) spécifiquement formé à la prévention de la lithiase rénale.

5. Limiter la dégradation de la fonction rénale

L'hypoparathyroïdie est associée à un sur-risque d'insuffisance rénale en soi. Cependant, le traitement en lui-même (en particulier les dérivés hydroxylés de la vitamine D) est aussi associé à une dégradation de la fonction rénale⁴⁹. Limiter la dégradation de la fonction rénale passe alors par :

- surveiller régulièrement la fonction rénale
- limiter la posologie des dérivés hydroxylés de la vitamine D
- éviter les autres agressions rénales (médicaments néphrotoxiques, infections du parenchyme rénal)

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) est indispensable pour la coordination du parcours de soins de l'enfant. Tout(e) patient(e) doit avoir un médecin référent (médecin traitant, pédiatre, endocrinologue, néphrologue, rhumatologue...) qui coordonnera sa prise en charge globale et le suivi avec les autres confrères (néphrologue, rhumatologue, chirurgien-dentiste...). D'autres professionnels sont souvent indispensables à une prise en charge

intégrée (diététiciennes, psychologues, assistantes sociales...) et doivent être inclus le plus tôt possible dans le parcours de soins des patient(e)s.

c. Information des patient(e)s

i. 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(la) patient(e) concerné(e) connaît le mode de transmission de sa maladie et qu'il/elle est informé(e) des modalités éventuelles de diagnostic prénatal ou de diagnostic présymptomatique précoce au cours d'une consultation de conseil génétique dédiée. Cette consultation est, au mieux, réalisée par un médecin généticien ou un(e) conseiller(e) en génétique spécialiste du sujet ou tout médecin qui connaît particulièrement bien cette pathologie.

ii. Filière maladies rares OSCAR

La Filière Maladies Rares OSCAR et son Centre de Référence des Maladies Rares du calcium, du phosphate et du magnésium assurent la diffusion et la mise à jour des informations en rapport avec l'hypoparathyroïdie.

iii. Ateliers d'éducation thérapeutique

Toutes les fois où cela est possible, il est recommandé que les patients (et leurs aidants) puissent participer à des ateliers d'éducation thérapeutique (*cf. supra*) afin d'améliorer leurs connaissances de la maladie.

iv. Contact avec l'association de patients

En France, l'association Hypoparathyroïdisme France (*cf. infra*) assure la représentation des patients. Le site internet de l'association est une source d'informations pour les patients et leurs aidants, régulièrement actualisé et enrichi de nouvelles ressources. L'association met en œuvre de multiples actions pour mettre en lumière la maladie et soutenir les patients (groupe d'entraide sur les réseaux sociaux, cafés virtuels en ligne, collaboration et coanimation du programme d'e-ETP, webinaires, journées nationales de l'hypoparathyroïdie...).

d. Traitement d'urgence de l'hypocalcémie

La prise en charge en urgence de l'hypocalcémie a fait l'objet d'un consensus entre médecins spécialistes de l'hypoparathyroïdie et médecins urgentistes. Cette prise en charge est résumée dans l'Annexe 5. Tout patient ayant une hypoparathyroïdie chronique devrait recevoir la carte d'urgence permettant rapidement de l'identifier et renvoyant vers le présent PNDS.

i. 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, spasme laryngé) et/ou neurologique (convulsions, confusion) 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 extrasystolie ventriculaire qui devra conduire à la réalisation d'un Holter ECG à la recherche d'une tachycardie ventriculaire¹².

Deux points clés sont à retenir :

- L'évaluation de la gravité se fait sur la clinique et l'ECG

Les symptômes évocateurs d'une hypocalcémie grave sont la contracture musculaire, la tétanie, le laryngospasme, la confusion, les convulsions, le retentissement ECG (allongement du segment QT) et les troubles du rythme cardiaque.

- En cas d'hypoparathyroïdie connue avec des symptômes graves : ne pas attendre le résultat de la mesure de la calcémie avant de débiter le traitement.

ii. Explorations en urgence

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

Si les examens ne peuvent pas être réalisés en urgence, il faut 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 ou à la prise en charge immédiate. En cas d'hypoparathyroïdie connue et devant des symptômes sévères, il n'est pas nécessaire d'attendre le résultat de calcémie

iii. Traitement d'urgence : le calcium intraveineux (IV)

1. En cas d'hypocalcémie grave

En cas d'hypocalcémie grave, un traitement par gluconate de calcium doit être débuté en urgence (cf. Annexe 5) :

- En IV lente (IVL) : 2 ampoules de 10 mL à 10% dans 100 mL de G5% en 10 min (2,25 mmol (90,2 mg) de calcium élément dans 10 mL)
 - o Surveillance scopée en cas de signes ECG
 - o A répéter si le patient est toujours symptomatique au décours immédiat de la perfusion et prévoir un relais du gluconate de calcium en IV à la seringue électrique (IVSE)
- Selon persistance de l'hypocalcémie symptomatique (chez l'adulte) :
 - o Diluer 5 ampoules de gluconate de calcium de 10 mL à 10% dans 500 mL de G5% ou de NaCl 0,9% à perfuser sur 12h.
 - o Contrôler le débit (IVSE, pompe...)
 - o Surveillance du calcium total \pm calcium ionisé (sur sang veineux) toutes les 4 à 6 heures pour l'adaptation de la posologie
 - o Durée la plus courte possible :
 - Relais des traitements *per os* dès que possible
 - Attention au risque de baisse de la calcémie à l'arrêt de la perfusion

Une alternative au gluconate de calcium, en cas d'indisponibilité sur le site, est le chlorure de calcium. Ce dernier est veinotoxique et impose une surveillance spécifique : il faut le perfuser sur voie veineuse centrale en cas de traitement prolongé sur plusieurs jours. A noter, 0,5 ampoule de chlorure de calcium 10% = 1 ampoule de gluconate de calcium 10% (ex : 10 mL de gluconate de calcium 10% = 2,25 mmol de calcium dans 10 mL = 4,9 mL de chlorure de calcium 10%).

En cas de traitement prolongé, il n'y a pas de quantité maximale de perfusion de calcium et il n'est pas nécessaire de recourir à une voie centrale (sauf en cas de perfusion de chlorure de calcium de manière prolongée). Il est rarement nécessaire de maintenir la perfusion plusieurs jours de suite ou de dépasser 10 ampoules/jour. Le cas échéant, un avis auprès d'un centre de la Filière OSCAR est essentiel.

En cas d'acidose métabolique (bicarbonates veineux bas), il faudra traiter l'hypocalcémie avant d'apporter des alcalins pour ne pas majorer l'hypocalcémie.

L'objectif n'est pas la normalisation de la calcémie, mais la disparition des symptômes graves. Les prélèvements à visée diagnostique (calcémie, phosphatémie, magnésémie, PTH, ionogramme sanguin, créatinine) ne doivent pas retarder le début du traitement. Il faut corriger une hypomagnésémie, le cas échéant.

2. En cas d'hypocalcémie sans signe de gravité

Points clés :

- Dans les formes non graves, le traitement intraveineux reste indiqué en cas de malabsorption sévère (maladie coéliqua ou antériorité de résections digestives par exemple) ou d'impossibilité d'administration par voie orale. Il s'utilise selon les mêmes modalités que dans l'hypocalcémie avec signes de gravité.
- Il n'y a pas de valeur consensuelle définissant l'hypocalcémie profonde. En l'absence de signe de gravité, un traitement intraveineux peut être indiqué en particulier en cas de calcémie $\leq 1,80-1,90$ mmol/L, notamment en cas de diminution aiguë (par exemple en cas d'hypoparathyroïdie aiguë post-chirurgicale).

En cas d'hypocalcémie asymptomatique ou en présence de symptômes mineurs (paresthésies, crampes)

- Si l'hypocalcémie est chronique et de cause connue (par exemple, chez un patient ayant une hypoparathyroïdie chronique qui vient aux urgences pour un autre motif)
 - o Ne pas modifier le traitement de fond
 - o Le patient (ou le soignant en cas d'impossibilité du patient) devra prendre contact avec son équipe de référence
- Si l'hypocalcémie est d'ancienneté ou de cause inconnue
 - o Faire des analyses biologiques sanguines pour orientation étiologique : cf. biologie de sortie
 - o Orienter le patient vers une équipe de référence

Le traitement comprend alors :

- carbonate de calcium
 - o 1 à 3 grammes répartis sur la journée (de préférence par prises unitaires de 500 mg)
 - o En dehors des repas (favorise l'absorption digestive de calcium)
 - o L'objectif est de limiter les symptômes de l'hypocalcémie et sa profondeur en évitant des apports au long cours ou massifs, qui sont à risque de bilan calcique positif (calcifications vasculaires, hypercalciurie, calculs rénaux...).
 - o Prendre un avis spécialisé pour tout patient sortant des urgences avec une supplémentation calcique supérieure ou égale à 1 gramme/jour
 - o En cas d'achlorhydrie (gastrectomie bypass, maladie de Biermer, inhibiteur de la pompe à protons) : le citrate de calcium (possible en préparation magistrale) ou acétate de calcium après avis spécialisé.
- Correction d'une éventuelle hypomagnésémie associée. Il n'est pas nécessaire de corriger une éventuelle hyperphosphatémie associée.
- Recherche des facteurs étiologiques ou favorisant l'hypocalcémie aiguë (pathologie digestive intercurrente, insuffisance rénale, sepsis...).

Tous les patients qui ont une hypocalcémie « vraie » (calcium ionisé si nécessaire) en dehors des états de défaillances aiguës nécessitant une prise en charge en réanimation, ou de l'insuffisance rénale chronique, devraient bénéficier d'un avis spécialisé. Cet avis sera pris idéalement après avoir réalisé une magnésémie, une estimation de la fonction rénale et une mesure de la concentration circulante de PTH.

Tout patient sortant des urgences avec une supplémentation de 1 gramme de calcium ou plus doit avoir une réévaluation voire un avis spécialisé dans les semaines suivantes.

iv. 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, deux voies veineuses périphériques avec perfusion par du soluté salé 0,9%.

L'indication de télémétrie/scope est retenue devant une défaillance hémodynamique, neurologique, la présence d'un retentissement à l'ECG et/ou un traitement par digitaliques associé (suspension du traitement, et prévoir un avis cardiologique pour le relais).

v. Prise en charge du patient à la sortie des urgences

A la sortie d'hospitalisation, il faudra faire pratiquer à jeun dans les 5 jours suivant la sortie, une mesure dans le sang à jeun du ionogramme sanguin complet (Na, K, Cl, bicarbonatémie), de la créatininémie (avec estimation du DFG), de la calcémie totale, la phosphatémie, la magnésémie, la protidémie, l'albuminémie, la concentration circulante de 25(OH)-vitamine D2 et D3 (anomalie du métabolisme minéral, remboursable) et de celle de PTH.

Le traitement comprendra :

- carbonate de calcium *per os* (ou citrate de calcium en fonction du contexte médical)
- en cas de dosage de 25OH vitamine D disponible et <30 ng/mL (seuil du laboratoire), du cholécalférol une ampoule par voie orale de 50 000 UI, toutes les semaines, pendant 1 à 2 mois puis 1 ampoule/mois pendant 6 mois

Il paraît important de connaître les traitements impactant la calcémie :

- les bisphosphonates, le denosumab, le cinacalcet sont contre-indiqués car ils aggravent le risque d'hypocalcémie
- les diurétiques
 - o Les diurétiques de l'anse (furosémide...) ne sont pas suffisants pour expliquer une hypocalcémie.
 - o Les thiazides font baisser la calciurie (et non pas la calcémie)
- A noter que les corticoïdes et AINS peuvent diminuer l'absorption digestive de calcium

e. Traitement au long cours chez l'adulte et l'enfant

La prise en charge au long cours des patients vivant avec une hypoparathyroïdie chronique repose sur des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques, certaines pouvant ne pas être prises en charge par la solidarité nationale. En cas de difficultés de prise en charge, la filière maladies rares OSCAR organise régulièrement des réunions de concertation pluridisciplinaire accessibles à tout médecin en ligne :

- Pour les enfants : <https://staff.skemeet.io/oscar-cap-pediatrie/nouveau-patient>
- Pour les adultes : <https://staff.skemeet.io/oscar-cap-adultes/nouveau-patient>

i. Traitement chronique pharmacologique

Le traitement au long cours de l'hypoparathyroïdie repose en première intention 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 donc trouver la posologie la plus faible permettant l'absence de symptomatologie (*cf. supra*). Jusqu'à récemment, la supplémentation vitamino-calcique constituait le traitement conventionnel mais l'arrivée de nouveaux

traitements avec de nouveaux niveaux de preuves devrait faire évoluer la notion de « traitement conventionnel ».

1. Sels de calcium *per os*

Le calcium administrable par voie orale existe sous de nombreuses formes, principalement le carbonate de calcium, l'acétate de calcium ou le citrate de calcium. La voie orale ne constitue pas la meilleure forme lors d'une situation aiguë mais doit être adoptée le plus tôt possible et maintenue en situation chronique. Le calcium *per os* est mieux absorbé par le tube digestif lorsqu'il est associé à un dérivé hydroxylé de la vitamine D (*cf. infra*). La posologie nécessaire est très variable d'un sujet à l'autre et dépend principalement des besoins métaboliques du (de la) patient(e), de son âge et de son statut hormonal. Dans la phase de croissance, les enfants ont le plus grand besoin métabolique de calcium élément. A 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 jours.

La forme la plus commune est le Carbonate de Calcium (Orocal[®], Calcidose[®], Caltrate[®], Cacit[®]...) et doit être de préférence prise hors des repas pour majorer l'absorption digestive du calcium. Dans les cas d'achlorhydrie (gastrite, maladie de Biermer...) ou de traitement par inhibiteur de la pompe à protons, il est préférable d'opter pour une supplémentation en citrate de calcium (préparation magistrale) ou en acétate de calcium (Phosphosorb[®]) dont la dissociation est indépendante du pH et doit être prise en dehors des repas.

Afin de prévenir l'hypercalciurie, il est important de limiter chaque prise à 500 mg et de les répartir les différentes prises de calcium sur l'ensemble du nycthémère. Une alimentation riche en calcium peut suffire chez certain(e)s patient(e)s et limiter l'administration médicamenteuse. Enfin, il existe des eaux minérales riches en calcium qui peuvent être utilisées en supplément (*cf. infra*) et être compatibilisées dans les apports calciques alimentaires.

2. Dérivés hydroxylés de la vitamine D

L'utilisation des dérivés hydroxylés (formes actives hydroxylées) de la vitamine D comme l'alfacalcidol (Un-alfa[®]) et le calcitriol (Rocaltrol[®]) doit être envisagée. Le choix de la molécule dépendra de la formulation la plus adaptée au (à la) patient(e), de l'habitude du médecin, et des disponibilités pharmaceutiques.

L'initiation du traitement (*per os*) doit se faire à une posologie initiale faible : par exemple, 1 µg/j d'alfacalcidol ou 0,5 µg/j de calcitriol chez l'adulte et en 2 prises quotidiennes, 2 à 4 µg/j d'alfacalcidol ou 1 à 2 µg/j de calcitriol chez l'enfant. Son effet sur la calcémie dépendra des apports digestifs en calcium. L'effet sur la calcémie apparaît au bout de 1 à 3 jours pour le calcitriol et au bout de 5 à 7 jours pour l'alfacalcidol³. 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.

Le besoin d'utiliser des posologies élevées de dérivés hydroxylés de la vitamine D doit faire chercher un problème d'observance, d'absorption, de biodisponibilité ou une cause surajoutée d'hypocalcémie. L'ajout de traitements injectables pourra alors être envisagé (*cf. infra*).

Il est à prendre en compte que les dérivés hydroxylés de la vitamine D augmentent aussi l'absorption intestinale de phosphate donc potentiellement la phosphatémie et la phosphaturie.

3. Vitamine D native ou 25(OH)vitamine D

Le maintien d'un stock normal en 25(OH)vitamine D est recommandé. Les cibles à atteindre de ce stock dépendent du reste du traitement : en particulier, les patient(e)s traité(e)s par analogue de la PTH auront des besoins plus élevés que les autres. Les cibles se situent donc entre 75 et 150 nmol/L. Il existe plusieurs sources de vitamine D native :

- Des sources alimentaires (*cf. infra*)

- Des sources pharmacologiques sous formes
 - o De cholécalciférol (Uvédose[®] ou ZymaD[®]) qui existent soit en ampoules buvables, soit en capsules, soit en prises quotidiennes sous formes de gouttes
 - o De calcifédiol (Dédrogy[®])

Le choix de la molécule dépendra de la formulation la plus adaptée au (à la) patient(e), à l'habitude du médecin, et aux disponibilités pharmaceutiques. A noter, chez l'enfant, L'ANSM recommande de ne pas utiliser les formes sans ordonnance car elles exposent à un risque de surdosage¹. Il sera important de préciser au patient de prendre la vitamine D au cours d'un repas (vitamine lipophile) pour en faciliter l'absorption.

4. Agonistes du récepteur de la PTH

La PTH (hormone peptidique composée de 84 acides aminés) agit sur les organes cibles (rein et os) par le biais de son récepteur membranaire de type 1 (PTH1R). Dans certains cas particuliers, malgré une observance thérapeutique optimale et des posologies élevées de dérivés hydroxylés de la vitamine D et de calcium, les calcémies ne peuvent être maintenues à l'objectif, ou le sont avec des conséquences iatrogènes importantes notamment au prix d'une hypercalciurie (pouvant être à l'origine d'une lithiase ou d'une néphrocalcinose) alors que le/la patient(e) reste symptomatique malgré une calcémie acceptable mais une qualité de vie très altérée. Dans toutes ces situations, il peut alors être proposé un traitement par agoniste du récepteur de type 1 de la PTH.

a. PTH(1-34) et dérivés

En France, le tériparatide (Forstéo[®], Terrosa[®], Movymia[®], Teriparatide Teva[®] et Biogaran[®]) est la molécule commercialisée de la forme tronquée de la PTH : elle ne comporte que les 34 premiers acides aminés, qui sont ceux qui activent le récepteur de type 1 de la PTH. Le tériparatide n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne ni française dans la prise en charge de l'hypoparathyroïdie (il ne l'a que pour l'ostéoporose), contrairement à certains pays européens tels que l'Italie. Il peut tout de même être prescrit hors AMM, et ce après avis d'un centre de référence/de compétence. Il est utilisé depuis presque 30 ans dans l'indication de l'hypoparathyroïdie un peu partout dans le monde⁵⁰. Particulièrement étudié chez l'enfant⁵¹ mais aussi chez l'adulte⁵², il permet dans la majorité des cas d'obtenir des calcémies dans l'intervalle souhaité, tout en diminuant (voire en arrêtant) la supplémentation vitamino-calcique et permet de diminuer la calciurie⁵³ et ainsi les risques néphrologiques. De nombreuses études n'ont pas mis en évidence de risque accru de tumeurs osseuses sous ce traitement et ce au long cours⁵⁴. Il peut être utilisé sous forme sous-cutanée en discontinu (une à deux injections par jour) ou en infusion continue en pompe⁵⁵ chez l'adulte et l'enfant, ce qui permet de diminuer la dose totale de tériparatide. Il est alors utilisé en injections sous-cutanées grâce à un stylo qui délivre des doses de 20 µg : généralement, une à deux injections par jour suffisent. Contrairement au traitement de l'ostéoporose, la substitution par tériparatide peut durer de très nombreuses années (jusqu'à plus de 10 années rapportées chez l'enfant⁵⁶). Dans certaines formes réfractaires au traitement discontinu, un traitement par tériparatide en infusion continue par pompe peut être discuté⁵⁷. Ce mode d'administration permet un meilleur contrôle biologique⁵² mais doit être réservé aux centres experts : en plus de l'administration hors AMM du tériparatide, ce traitement ajoute l'utilisation d'une pompe (et des consommables associés) en-dehors de leur indication. Ils sont cependant indispensables dans certaines situations, en particulier en pédiatrie.

Depuis le 15 octobre 2024, le palopeptérioratide (Yorvipath[®]) est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pour le traitement de l'hypoparathyroïdie chronique post-AMM.

¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage?>

Sur prescription hospitalière initiale, il n'est délivré qu'en pharmacie hospitalière mais peut être disponible sur tout le territoire. Il s'agit d'un promédicament, constitué de PTH(1-34) conjuguée à un vecteur méthoxy polyéthylène glycol (mPEG) permettant d'augmenter sa stabilité et la demi-vie de la PTH libérée à 60 heures. Les études de phase 2 et 3 ont montré une normalisation des calcémies et un arrêt concomitant du calcium *per os* ainsi que de la vitamine D active⁵⁸. Il se présente sous la forme de stylos pour injections sous-cutanées avec un plus large choix de doses que le tériparatide. Son utilisation/prescription pourrait entrer dans un cadre plus large (droit commun) d'ici une à deux années.

b. PTH(1-84)

La forme complète de l'hormone (comprenant les 84 acides aminés) avait reçu une AMM européenne pour le traitement de l'hypoparathyroïdie sous le nom de NatPar[®] mais n'est pas disponible en France et sa commercialisation a d'ailleurs été arrêtée dans le monde. Ce traitement permettait de diminuer les traitements *per os* et de mieux contrôler l'hypercalciurie⁵⁹.

5. Diurétiques thiazidiques

Dans certains cas, l'obtention d'une calcémie minimale asymptomatique survient au prix de l'augmentation importante de la calciurie secondaire à la carence en PTH et aux apports *per os* de calcium et des dérivés hydroxylés de la vitamine D (*cf. supra*). Dans ces situations, il est possible de tenter de limiter l'hypercalciurie et de la supplémentation orale en calcium par l'utilisation de diurétiques thiazidiques permettant une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium. 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 calcémie⁹. La dose à atteindre est souvent supérieure (50 mg/j) à celle utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. A l'inverse de la population générale, ce traitement est régulièrement mal toléré chez le patient adulte atteint d'hypoparathyroïdie, et peut favoriser certains signes fonctionnels (fatigue, crampes, palpitations...). Le contrôle des apports sodés est nécessaire. Il semble que la sécrétion résiduelle de PTH soit associée à une meilleure efficacité de ce traitement⁶⁰. 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. Chez l'enfant, ce traitement peut induire, outre l'hypokaliémie observée aussi chez l'adulte, un retard de croissance ; du fait des risques de décompensation hydroélectrolytique lors des épisodes de virose digestive et du risque d'impact sur la croissance en pédiatrie, ce traitement doit être réservé aux formes les plus sévères, après avis d'un centre expert.

6. Chélateurs non calciques de phosphate

Chez certain(e)s patient(e)s chez qui le risque de calcification est particulièrement important et/ou lorsque la phosphatémie est élevée malgré un régime bien conduit, un traitement par chélateur de phosphate peut être envisagé. Outre les chélateurs calciques déjà utilisés en supplémentation (*cf. supra*) et qui peuvent chélater le phosphate lorsqu'ils sont donnés lors des repas, les traitements par chélateur non calcique (carbonate ou hydrochloride de sevelamer ou carbonate de lanthane) sont alors utilisés ici hors AMM. Ils ne doivent être instaurés que par un médecin d'un centre de compétence/référence habitué à son utilisation. Il faut noter que ces traitements nécessitent une prise quotidienne d'une quantité importante de nouveaux comprimés/sachets et que leur effet bénéfique sur un risque potentiel de calcification vasculaire n'est pas certain.

7. Nouveaux traitements

Plusieurs autres traitements sont en cours de développement clinique. Ils ciblent soit le récepteur à la PTH pour l'AZP-3601 ou eneboparatide^{61,62}, soit agissent comme calcilytique pour l'encaleret qui cible spécifiquement les patients avec HAD⁶³.

ii. Traitements non pharmacologiques

La prise en charge chronique de patient(e)s vivant avec une hypoparathyroïdie ne repose pas que sur les traitements pharmacologiques. Les moyens non pharmacologiques sont aussi particulièrement importants.

1. Prise en charge diététique

Que les patient(e)s reçoivent ou non des traitements pharmacologiques, la prise en charge diététique est un élément primordial à prendre en compte. Au mieux, il est recommandé d'avoir recours à un(e) diététicien(ne) qui connaisse la pathologie pour donner les meilleures recommandations. En particulier, les éléments suivants doivent être recommandés :

- Les apports calciques doivent être adaptés : ils peuvent suffire à contrôler la calcémie sans avoir besoin de calcium pharmacologique⁶⁴ ;
- Les apports hydriques doivent être augmentés : il est important de viser une calciurie suffisamment basse (<3,8 mmol/L) régulièrement sur l'ensemble du nycthémère ;
- Les apports sodés (en chlorure de sodium) doivent être contrôlés surtout chez les patient(e)s avec une hypercalciurie^{65,66} et/ou une lithiase rénale/néphrocalcinose ;
- Les apports de protéines animales doivent être contrôlés surtout chez les patient(e)s avec une hypercalciurie et/ou une lithiase rénale/néphrocalcinose ;
- Les apports de phosphate peuvent être limités surtout chez les patient(e)s avec une hyperphosphatémie ;
- Les apports de magnésium peuvent être augmentés surtout chez les patients avec une hypomagnésémie, une hypomagnésurie et/ou une lithiase rénale/néphrocalcinose.

Certaines eaux minérales peuvent notamment être utiles pour la supplémentation en :

- Calcium : comme l'eau de Contrex[®], d'Hépar[®] ou de Courmayeur[®]
- Magnésium : comme l'eau d'Hépar[®] ou Rozanna[®]

2. Compléments alimentaires

En France, la législation concernant les compléments alimentaires ne permet pas (ou rarement) leur prise en charge dans le cadre de maladies chroniques. Ils peuvent cependant être particulièrement importants dans des maladies rares comme l'hypoparathyroïdie où des déficits en certains nutriments doivent être corrigés.

a. Sels de magnésium

L'hypoparathyroïdie favorise le déficit en magnésium, que ce soit par la carence en PTH ou par le traitement (par diurétique thiazidique ou par agoniste du récepteur de la PTH). En cas d'hypomagnésémie (magnésémie 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. Une supplémentation en magnésium, même en l'absence d'hypomagnésémie, pourrait avoir un intérêt dans le contrôle de certains symptômes chroniques ; si elle n'est pas prescrite, elle peut être prise en auto-médication⁶⁷. Il n'est pas attendu que la supplémentation amène une augmentation de la calcémie⁶⁸. Dans tous les cas, 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) ou en

préparations magistrales. Il faut noter qu'il existe aussi des eaux minérales riches en magnésium (*cf. supra*).

b. Sels de citrate

Chez certain(e)s patient(e)s ayant aussi une lithiase rénale/néphrocalcinose et/ou à haut risque de lithiase rénale/néphrocalcinose, une supplémentation en sels de citrate peut être indiquée soit sous forme :

- De préparation magistrale sous forme de citrate de sodium, de citrate de potassium et/ou de citrate de magnésium : il s'agit de poudre à suspendre dans l'eau de boisson et à répartir sur l'ensemble du nyctémère. La préparation magistrale est remboursée si cela est indiqué sur l'ordonnance « préparation magistrale à but thérapeutique remboursable en l'absence de spécialité équivalente). Des troubles digestifs bénins (ballonnement, diarrhées) sont possibles sous traitement.
- De comprimés sous forme de citrate de potassium (Lithosolv[®]) ou d'association de citrate de potassium et citrate de magnésium (Lithos[®]).

Il est conseillé de prendre ces traitements au cours des repas pour favoriser leur tolérance digestive, en les répartissant en 2 voire 3 prises quotidiennes.

3. Activité physique adaptée

Les patient(e)s avec hypoparathyroïdie ont une diminution de leur activité physique qui impacte leur qualité de vie. Une activité physique adaptée peut être proposée et pourrait apporter une amélioration, notamment en termes de diminution des douleurs musculaires et un meilleur moral⁶⁹.

4. Prise en charge psychologique

L'impact de l'hypoparathyroïdie dans la vie des patient(e)s est particulièrement important. Outre ses effets sur la qualité de vie, l'humeur et la cognition, lorsqu'elle s'avère définitive, le(la) patient(e) doit intégrer le fait d'avoir une maladie chronique – qu'il(elle) va donc devoir considérer durablement et définitivement - ce qui provoque des remaniements psychiques importants. La prise en charge médicamenteuse et médicale conventionnelle est rarement suffisante pour accepter de vivre avec une maladie chronique rare, invalidante notamment en raison des symptômes invisibles. Il est alors intéressant de l'informer de la possibilité d'être accompagné(e) sur le plan psychologique, au sein d'un service hospitalier ou en libéral. Il peut être utile d'évoquer le dispositif « monsoutienpsy » qui permet d'accéder, à partir de 3 ans, à 12 consultations psychologiques dont une partie est prise en charge par l'assurance maladie (par des psychologues conventionnés, répertoriés sur le site ameli.fr)². Enfin, en cas de troubles cognitifs invalidants, une rééducation neuropsychologique peut être indiquée.

5. Soins complémentaires

De nombreux patients peuvent avoir recours à des soins « non conventionnels » (dont l'efficacité n'a pas été démontrée selon la méthodologie scientifique actuelle) : il apparaît important de pouvoir conserver ces patients dans les soins conventionnels et d'évaluer ces approches dans le cadre de soins intégrés. Si certaines pratiques de soins non conventionnels peuvent avoir un impact sur les symptômes (*cf. "soins non conventionnels" sur santé.gouv.fr*), il convient de pouvoir évaluer ces approches auprès des patient(e)s et de conserver des soins conventionnels, afin de limiter le risque de dérive (risque d'emprise ou d'arrêt du suivi médical, par exemple).

² <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prise-charge-situation-type-soin/accompagnement-psychologue-conventionne-mon-soutien-psy>

f. Cas particuliers

i. Traitement de l'hypoparathyroïdie prévisible post-intervention du cou

Il faut être particulièrement vigilant(e) chez les patient(e)s 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, débuter un traitement par alfacalcidol avant la chirurgie peut permettre de limiter l'hypocalcémie post-opératoire^{70,71}. Après l'intervention, une surveillance rapprochée de la calcémie à jeun est nécessaire⁷². La concentration circulante de PTH en post-opératoire immédiat pourrait être utilisée pour prédire une hypoparathyroïdie^{7,73,74} mais les seuils doivent être pris avec précaution (*cf. supra*). Certaines équipes recommandent une supplémentation en vitamine D et calcium en fonction de ces concentrations circulantes de PTH. 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. Les dernières recommandations françaises détaillent le protocole le plus communément admis⁷⁵. La PTH de synthèse peut être utile à la phase aiguë en post-intervention⁷³⁻⁷⁶ 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. Ses effets à moyen et long termes dans cette situation doivent encore être évalués.

Dans tous les cas, la survenue d'une hypocalcémie ne veut pas nécessairement dire qu'il s'agit d'une hypoparathyroïdie (même aiguë). De même, une 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 (12 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 avec un risque élevé d'hypoparathyroïdie post-opératoire, certaines équipes peuvent proposer une auto-transplantation de glandes parathyroïdes : le plus souvent, elle est réalisée dans le même temps que la chirurgie à risque d'hypoparathyroïdie ; cette technique doit être réservée aux centres qui en ont le plus l'expérience tant les bénéfices sont discutés⁷⁷. Enfin, l'allotransplantation (à partir de donneurs) est aussi en cours d'exploration⁷⁸ mais son bénéfice est aussi à explorer, compte tenu des risques d'allo-immunisation et de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs.

Afin de prévenir la survenue de nouvelles hypoparathyroïdies, la filière maladies rares OSCAR a mis en place une réunion de concertation pluridisciplinaire en ligne accessible ici à tout médecin : <https://staff.skemeet.io/oscar-hypopt-post-chir.381/nouveau-patient>.

ii. Hypoparathyroïdie chez l'enfant

Les besoins en calcium de l'enfant varient selon ses périodes de croissance, notamment avec des besoins importants chez le nourrisson et l'adolescent(e) : 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. Il peut être envisagé des administrations sous-cutanées de PTH sous forme discontinue ou par pompe.

iii. Hypoparathyroïdie chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement

Les besoins en calcium sont majorés durant la grossesse⁷⁹ (majoritairement au 3^{ème} trimestre) et en période de lactation pour la minéralisation du squelette fœtal, sa maturation ainsi que son développement durant les premiers mois de vie. Il existe deux cas de figure en contexte d'hypoparathyroïdie :

- Certain(e)s patient(e)s ont de moindres besoins en terme de supplémentation vitamino-calcique au cours de leur grossesse en raison d'une synthèse de 1,25(OH)₂vitamine D par le placenta (essentiellement lors du premier trimestre) et de la synthèse de PTHrp par de nombreux tissus au cours de la gestation et de l'allaitement. Il est alors nécessaire de maintenir et d'adapter les traitements par vitamine D ainsi que les apports calciques *per os* pour éviter une hypercalcémie maternelle. 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, et éviter toute dyscalcémie néonatale. Il est important que le pédiatre ou néonatalogiste soit informé de l'hypoparathyroïdie. Il faut cependant noter qu'il existe une hémodilution au cours de la grossesse qui rend les mesures de calcium total plus incertaines⁸⁰. La performance de la correction de la calcémie n'est pas supérieure celle de la mesure de la calcémie totale. Si nécessaire, des mesures de la concentration circulante de calcium ionisé peuvent être utilisées. Transitoirement, les objectifs de calcémie/calciurie peuvent être augmentés.
- A l'inverse, il peut exister un risque d'hypocalcémie augmentant le risque de fausse couche, d'accouchement prématuré, de mortinatalité ainsi que des anomalies squelettiques et d'hyperplasie parathyroïdienne. Le risque d'hypocalcémie est plus élevé au 3^{ème} trimestre et peut nécessiter de majorer la supplémentation⁸¹.

Il est donc recommandé de contrôler la calcémie toutes les 3 semaines durant la grossesse (voir une fois par semaine au cours du dernier mois) et l'allaitement avec pour objectif une valeur normale basse de calcémie^{3,82}.

Durant la période de lactation, il peut être nécessaire de diminuer rapidement les apports en dérivés hydroxylés de la vitamine D et en calcium pour éviter une hypercalcémie maternelle (secondaire à la synthèse mammaire de PTHrp⁸⁰).

iv. Nouveaux-nés nés de mère atteinte d'hypoparathyroïdie ou hyperparathyroïdie primitive

Ces nouveaux-nés sont à fort risque d'hypercalcémie (par hyperplasie parathyroïdienne) ou d'hypocalcémie transitoires (par hypoplasie parathyroïdienne) justifiant une naissance en maternité de type III (ou de niveau II permettant la prise en charge précoce d'une dyscalcémie néonatale) et l'instauration d'une surveillance biologique spécifique. Dans tous les cas, une consultation avec un pédiatre endocrinologue dès la période anténatale est justifiée pour cibler les modalités de la surveillance post natale immédiate.

v. Hypoparathyroïdie et syndromes de malabsorption intestinale

Les malabsorptions intestinales peuvent compliquer la gestion de l'hypoparathyroïdie en affectant l'absorption du calcium, du magnésium et/ou de la vitamine D, notamment. Une absorption intestinale réduite de ces nutriments peut aggraver l'hypocalcémie et nécessiter des ajustements thérapeutiques, tels que des suppléments à des doses plus élevées ou sous des formes mieux absorbées, voire des voies d'administration plus efficaces.

Les syndromes de malabsorption peuvent être classés en plusieurs catégories même s'il n'existe pas de consensus à ce sujet^{83,84} : les troubles de la digestion intraluminaire, les troubles de l'absorption et du transport à travers la membrane intestinale et les autres causes. Les troubles de la digestion intraluminaire incluent les déficits en enzymes pancréatiques et les troubles de la digestion des graisses, tandis que les troubles du transport membranaire affectent l'absorption des glucides, des acides aminés, et des vitamines. Les causes possibles de malabsorption intestinale incluent des conditions médicales telles que la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et d'autres affections inflammatoires de l'intestin qui endommagent la muqueuse intestinale et réduisent sa capacité à absorber les nutriments. De plus, les infections chroniques, les parasites intestinaux, et les troubles pancréatiques peuvent également contribuer à la malabsorption. Les patients ayant subi une chirurgie bariatrique peuvent présenter une malabsorption accrue en raison des modifications anatomiques et fonctionnelles de l'intestin. Le mécanisme de la malabsorption et la zone de l'intestin qui est touchée sont importants à connaître pour pouvoir adapter les suppléments vitamino-calciques dont leurs doses et leurs voies d'administration. Une collaboration avec des nutritionnistes et spécialistes de la zone lésée est nécessaire pour proposer une gestion personnalisée aux patient(e)s atteint(e)s d'hypoparathyroïdie et de malabsorption intestinale.

3. Suivi au long cours

a. Objectifs

Le suivi de l'efficacité du traitement est essentiellement guidé par la clinique : l'objectif est une absence de symptômes cliniques et une maîtrise du risque de complications liées au traitement. La surveillance biologique et d'imagerie permet d'adapter au mieux le traitement et de limiter la survenue de complications ou d'en surveiller l'apparition de façon précoce.

b. Professionnels impliqués

- Médecins traitants
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Biologistes
- Dermatologues
- Radiologues
- Paramédicaux : infirmiers(ères), diététicien(ne)s, cadres de soins, psychologues
- Ophtalmologistes, ORL
- Néphrologues, pédiatres néphrologues et urologues
- Dentistes, stomatologues
- Psychiatres
- Chirurgiens endocriniens

c. Rythme et contenu du suivi des patients avec hypoparathyroïdie

La surveillance clinique, biologique et d'imagerie permet d'adapter au mieux le traitement et de limiter la survenue de complications (cf. Annexe 6). Un calendrier du suivi recommandé est proposé par la filière maladies rares OSCAR : son rythme peut être adapté à chaque patient(e). Il est notamment important de fournir aux patient(e)s une ordonnance leur permettant de contrôler leur calcémie en urgence en cas de symptômes.

i. Surveillance clinique

1. Examen clinique

A chaque visite, il est recommandé de procéder à un examen clinique : chez les enfants, en particulier, il est important de surveiller la croissance par la mesure du poids et de la taille. Chez l'adulte, l'examen clinique doit être guidé par les signes d'appel. Le poids est important à recueillir pour s'assurer du recueil urinaire des 24 heures. La taille permet de dépister des fractures vertébrales asymptomatiques.

Un examen dentaire biannuel avec mise en place très tôt de mesures préventives (brossage, fluoruration topique de l'émail, scellement de sillons...) est particulièrement utile chez les patient(e)s ayant eu un début de la maladie dans l'enfance ; l'ensemble des patient(e)s justifie d'un suivi dentaire au moins égal à celui de la population générale.

2. Symptômes et qualité de vie

L'absence de symptômes et/ou de leur évolution doit être recherchée tous les 6 mois quel que soit l'âge, plus souvent chez les enfants de moins de 6 ans.

Chez l'adulte, la qualité de vie doit être surveillée en particulier par l'échelle HPQ28⁸⁵ au moins tous les 6 mois : elle est désormais validée en français⁸⁶ (cf. Annexe 7).

ii. Surveillance biologique

1. La calcémie

Une mesure régulière (dont la fréquence dépendra de l'équilibre et des symptômes : tous les 6 mois si stabilité antérieure et asymptomatique ou rapprochée si symptôme et calcémie basse) 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 concentration circulante de calcium ionisé n'est pas indispensable au suivi des patient(e)s avec hypoparathyroïdie chronique ; enfin, nous recommandons le suivi de la valeur de calcium total et de ne pas « corriger » la valeur de la calcémie par les formules d'ajustement conventionnelles car la corrélation entre calcium total et calcium corrigé est faible et altérée dans de nombreuses circonstances³².

Tout changement thérapeutique dans la prise en charge de l'hypoparathyroïdie doit être accompagné d'un contrôle de la calcémie à court terme.

2. La phosphatémie

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). 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. Dans tous les cas, la phosphatémie doit être mesurée à jeun. Certains experts suggèrent de suivre le produit phosphocalcique (cf. *supra*). Elle sera surveillée au même rythme que la calcémie.

3. La fonction rénale

La créatininémie est indispensable pour le dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypoparathyroïdie (cf. *supra*). Elle doit nécessairement être interprétée par l'estimation du

débit de filtration glomérulaire grâce à une formule adaptée à l'âge du patient. En cas de doute, il est possible d'avoir recours à d'autres biomarqueurs (comme la cystatine C) dont la pertinence dans l'hypoparathyroïdie reste à déterminer ou à une mesure du débit de filtration glomérulaire par l'administration d'un traceur exogène.

4. Le remodelage osseux

Le suivi des phosphatases alcalines (totales ou spécifiques à l'os) et le suivi des marqueurs du métabolisme osseux (ostéocalcine, crosslaps sanguins, P1NP) doivent être réservés à certain(e)s patient(e)s et aux centres de référence/compétence. Ils doivent être réalisés le matin et à jeun. En particulier, chez les patient(e)s recevant un analogue de l'hormone parathyroïdienne, les marqueurs du remodelage osseux doivent être suivis⁵⁰ (avis d'experts). Les marqueurs de remodelage osseux augmentent sous analogue du récepteur de la PTH pour atteindre des valeurs supranormales⁸⁷. Le rythme de surveillance dépendra du traitement et de l'expérience du clinicien mais ne devrait pas être plus fréquent que tous les 3 mois.

5. La vitamine D

Le suivi annuel du capital en vitamine D par la mesure de la valeur de 25(OH)vitamine D est important, en particulier chez les patient(e)s en cours de traitement par analogue du récepteur de la PTH⁸⁸.

La surveillance de la calcitriolémie (même si le(la) patient(e) est traité(e) par un dérivé hydroxylé de la vitamine D) n'est pas nécessaire sauf dans les situations où l'observance peut être remise en question.

6. La calciurie et le risque lithogène

Il est essentiel de suivre la calciurie (sur échantillon rapportée à la créatininurie chez l'enfant ou au cours d'un recueil des urines des 24 heures chez l'adolescent et chez l'adulte), associée à une mesure de la natriurèse. La calciurie doit rester le plus possible dans les normes pour l'âge (*cf.* Annexe 4). 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.

Chez les patient(e)s ayant déjà un antécédent de lithiase rénale/néphrocalcinose ou qui sont à haut risque de développer des calculs rénaux, il semble important de suivre les marqueurs de risque de récurrence de lithiase calcique : le volume de la diurèse des 24 heures, la concentration de l'urine le matin au lever, les apports sodés journaliers (évalués par le débit urinaire de sodium), les apports de protéines animales journaliers (évalués par le débit urinaire d'urée), la citraturie et l'oxalurie. Ce suivi se fait au mieux au même rythme que celui de la calciurie.

iii. Surveillance morphologique

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

1. Imagerie rénale

La réalisation d'une imagerie rénale (échographie principalement, notamment chez l'enfant, ou mieux un scanner rénal basse dose, chez l'adulte) est recommandée au diagnostic puis de façon annuelle en cas d'antécédent de maladie lithiasique rénale/néphrocalcinose, ou de persistance d'hypercalciurie afin de ne pas méconnaître une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose. En cas de dégradation de la fonction rénale au cours de la maladie ou de signe clinique, il est nécessaire de réaliser une imagerie. Dans les autres cas, il peut être proposé d'espacer les imageries morphologiques à tous les 2 ans^{3,17,89}.

2. Imagerie ophtalmologique

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. Certaines études révèlent que 50% des patients déclarent avoir des signes de cataracte⁵. En cas de stabilité de la maladie, le suivi pourrait être espacé (tous les 2 à 3 ans).

3. Imagerie cérébrale

La réalisation d'une imagerie cérébrale n'est pas nécessaire au suivi en dehors de signes cliniques (convulsions, mouvements anormaux, troubles de l'équilibre ou déficits francs des fonctions cognitives supérieures) mais pourrait être réalisée au moment du diagnostic de l'hypoparathyroïdie. Il semble que les hypoparathyroïdies non-chirurgicales soient plus à risque d'anomalies morphologiques.

4. Imagerie osseuse

La mesure de la densité minérale osseuse n'est pas nécessaire au suivi sauf en cas de traitement par agoniste du récepteur de la PTH ou en cas de facteur de risque d'ostéoporose. La masse osseuse est le plus souvent augmentée au diagnostic et diminue au cours du traitement par agoniste du récepteur de la PTH. En cours de traitement par agoniste du récepteur de la PTH, une ostéodensitométrie de suivi n'est pas indiquée plus fréquemment que tous les ans.

En cas de douleur osseuse ou de traitement prolongé (> 2 ans) par agoniste du récepteur de la PTH, une scintigraphie osseuse peut être justifiée à la recherche de micro-fractures et/ou d'hypermétabolisme osseux⁹⁰.

4. Prise en charge médico-sociale

L'hypoparathyroïdie est une maladie particulièrement invalidante même si le handicap qu'elle entraîne n'est pas visible au premier abord. Elle justifie l'accès à la reconnaissance en Affection de Longue Durée (ALD) avec exonération du ticket modérateur même si cette reconnaissance est complexe. Elle est plus souvent acceptée chez les patients après une chirurgie pour cancer mais se justifie pour tous. Dans le cadre d'une forme héréditaire, il est possible de demander une reconnaissance en ALD n°17 « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ». En cas de forme post-chirurgicale en rapport avec un cancer de la thyroïde ou ORL, il est fréquent que l'ALD n°30 « Tumeurs malignes » soit reconnue. Dans les autres formes particulièrement invalidantes et qui nécessiteraient un traitement spécifique (comme un analogue du récepteur de la PTH), il est justifié de demander une reconnaissance en ALD n°31 dite « hors liste » pour « maladies graves qui ne sont pas dans la liste et qui évoluent sur une durée prévisible supérieure à 6 mois, dont le traitement est particulièrement coûteux ».

Dans certains cas, une demande de reconnaissance en invalidité peut être utile chez l'adulte lorsque la poursuite de l'activité professionnelle est compromise. Dans ce cas, la reconnaissance en ALD, même non exonérante peut être utile. Les patients les plus impactés dans le maintien de leur activité professionnelle doivent être orientés vers des travailleurs sociaux pour être éclairés sur les questions de Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), d'aménagement de poste de travail, de reconversion voire d'invalidité ou d'Allocation Adulte Handicapé (AAH). L'association Hypopara France (*cf. supra*) peut aussi donner certaines de ces informations et partager des expériences patients.

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

accompagner la scolarisation et une allocation de présence parentale (AJPP) peut être demandée pour les parents. Le PAI est rédigé par le médecin référent de l'enfant et la famille le transmet à l'école.

L'assistante sociale des centres de référence/compétence (*cf.* Annexe 8) peut conseiller et accompagner les familles dans les démarches administratives des demandes d'ALD, MDPH et AJPP, de même que l'association Hypopara France.

Contact avec l'association de patients

Les contacts avec l'association de patient(e)s Hypoparathyroïdisme France (www.hypopara.fr) et groupe Facebook « hypopara France ») sont aussi très importants pour les patient(e)s, comme pour leur entourage. Cette association a pour objectifs de regrouper les patient(e)s français(es) et francophones atteint(e)s d'hypoparathyroïdie, leur famille, leurs proches et toute personne se sentant concernée par cette maladie, de permettre aux patient(e)s et à leurs proches de mutualiser leurs expériences, de s'aider moralement et de sensibiliser l'opinion publique, les pouvoirs publics et tous organismes et institutions à cette maladie. L'association participe activement aux ateliers d'éducation thérapeutique, à la journée nationale dédiée à l'hypoparathyroïdie, aux activités de recherche clinique, à l'information de la population générale et à toutes les actions permettant d'améliorer la prise en charge de cette maladie rare comme la rédaction et la relecture du présent PNDS. L'association a une activité riche et fournie dont toutes les actualités sont consultables en ligne (sur leur site internet) et sur les réseaux sociaux.

Annexes

Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration et la révision du présent PNDS

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

Jean-Philippe BERTOCCHIO, Néphrologue Physiologiste, Paris
Marc GOÉAU-BRISSONNIERE, Endocrinologue, Paris
Anya ROTHENBUHLER, Pédiatre endocrinologue, Paris
Igor TAUVERON, Endocrinologue, Clermont-Ferrand

Ont participé à la relecture du présent PNDS :

Groupe de relecture

Cyril AMOUROUX, Pédiatre, Montpellier
Justine BACCHETTA, Pédiatre, Lyon
Delphine BESSONIES, Association Hypoparathyroïdie France
Catherine CHAUSSAIN, Chirurgien-dentiste, Paris
Sébastien CORTINOVIS, Médecin Généraliste, Ile de France
Thomas CUNY, Endocrinologue, Marseille
Thomas EDOUARD, Pédiatre endocrinologue, Toulouse
Lucile FIGUERES, Néphrologue, Nantes
Samuel FREY, Chirurgien endocrine, Nantes
Pauline HERGAUX, Psychologue clinicienne, Paris
Pascal HOUILLIER, Néphrologue, Paris
Nathalie JEANDIDIER, Endocrinologue, Strasbourg
Agnès LINGLART, Pédiatre endocrinologue, Paris
Muriel MATHONNET, Chirurgie digestive et viscérale et chirurgie endocrine, Limoges
Arnaud MOLIN, Généticien, Caen
Christelle NIDERCORN, Association Hypoparathyroïdie France
Marie-Christine VANTYGHEM, Endocrinologue, Lille

Déclaration d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration et à la révision du présent 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. 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) est 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 distanciel à 5 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 a bénéficié d'un financement de la filière maladies rares OSCAR.

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., Lienhardt 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 et sa mise à jour de 2016 à 2024 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 3. Tableau synoptique des causes d'hypoparathyroïdie

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 génétiques

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)	Dominante, le plus souvent	T-box gene family transcription factors (<i>TBX1</i>) inclus dans la microdélétion 22q11.2
Agénésie isolée des glandes parathyroïdes	Dominante ou récessive	Glial cell missing B (<i>GCMB</i>) (or <i>GCM2</i>)
	Récessive liée à l'X	locus Xq27.3 incluant le gène 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 4. Valeurs de référence des variables biologiques utiles selon l'âge

Le tableau suivant rappelle les valeurs normales de calcémie (totale et ionisée) en fonction de l'âge^{91,92}.

Table 2. Age-Specific Reference Intervals for Serum Total and Ionized Calcium Concentrations

Reference	Total calcium ^a		Ionized calcium ^b	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Cord blood	8.2–11.2	2.05–2.80	5.20–6.40 ^b	1.30–1.60 ^b
Neonate (24 hours)	NR	NR	4.40–5.44 ^b	1.10–1.36 ^b
Neonate (5 days)	NR	NR	4.88–5.92 ^b	1.22–1.38 ^b
Birth to 90 days	8.0–11.3 ^a	2.00–2.80 ^a	NR	NR
91–180 days	8.9–11.2 ^a	2.20–2.80 ^a	NR	NR
181–364 days	9.0–11.3 ^a	2.30–2.80 ^a	NR	NR
1–3 years	8.9–11.1 ^a	2.20–2.80 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
4–11 years	8.7–10.7 ^a	2.20–2.70 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
12–18 years	8.5–10.7 ^a	2.10–2.70 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
>19 years	8.5–10.5 ^a	2.20–2.60 ^a	4.64–5.28 ^b	1.16–1.32 ^b

NR = not reported.
^aSerum total calcium measured in vitamin D–replete children and young adults, excluding those from renal, endocrine, and critical care unit; thus, these individuals likely had a plasma albumin in the normal range (with serum 25(OH)D₃ concentrations of 30 to 80 mg/dL or 75 to 200 nmol/L) and adapted from Roizen JD, Shah V, Levine MA, Carlow DC (Determination of reference intervals for serum total calcium in the vitamin D-replete pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1946–50).
^bCord blood calcium concentrations and serum ionized calcium concentrations adapted from Alan Wu (Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2006).

Le tableau suivant rappelle les valeurs normales d'électrolytes chez les enfants de 2 à 14 ans⁹³.

Analytes	Age group	Sex group	No. of samples	Lower limit	Upper limit	Confidence interval for lower limit	Confidence interval for upper limit
Potassium (mmol/L)	2 to < 4 years	F + M	452	3.96	5.39	3.89–4.07	5.29–5.47
	4 to < 12 years	F + M	735	3.73	5.27	3.66–3.80	5.14–5.36
	12 to < 15 years	F + M	204	4.14	5.39	4.12–4.18	5.27–5.43
Sodium (mmol/L)	2 to < 9 years	F + M	989	136.4	146.8	134.9–138.2	146.2–147.1
	9 to < 11 years	F + M	142	121.8	146.4	117.8–125.8	145.7–147.1
	11 to < 13 years	F + M	119	136.9	148.6	131.8–142.0	147.3–149.9
	13 to < 15 years	F	56	134.5	146.4	134.1–135.5	145.0–147.6
		M	85	138.6	149.2	138.2–139.9	147.9–149.9
Chlorine (mmol/L)	2 to < 11 years	F + M	1131	94.6	106.4	93.4–96.0	106.0–106.6
	11 to < 13 years	F + M	119	98.4	108.8	95.3–101.5	107.5–110.2
	13 to < 15 years	F	56	93.9	107.4	93.4–96.8	102.6–108.7
		M	85	97.1	107.5	96.6–98.2	105.7–108.9
Calcium (mmol/L)	2 years	F + M	196	2.00	2.64	1.91–2.09	2.60–2.68
	3 to < 13 years	F + M	1054	1.95	2.57	1.91–1.99	2.55–2.59
		F	56	1.96	2.32	1.94–2.08	2.28–2.34
		M	85	1.96	2.37	1.92–2.02	2.34–2.40
Phosphorus (mmol/L)	2 years	F + M	196	1.39	2.65	1.35–1.43	1.96–3.30
	3 to < 8 years	F + M	738	1.32	2.03	1.30–1.34	1.97–2.09
	8 to < 11 years	F + M	197	1.26	1.89	1.22–1.30	1.81–1.97
	11 to < 13 years	F + M	119	1.29	1.91	1.23–1.35	1.81–2.01
	13 to < 15 years	F	56	1.10	1.61	1.07–1.17	1.59–1.63
M		85	1.00	1.99	0.97–1.05	1.59–1.99	

M, male; F, female.

Le tableau suivant rappelle les repères simplifiés de valeurs de calciurie évaluées par le rapport calcium/créatinine dans une miction (le matin) en mmol/mmol selon l'âge⁹⁴.

Tranche d'âge	Moins de 2 ans	2-4 ans	5-10 ans	10-18 ans	Adultes
Ca/Cr (mmol/mmol)	1,5 – 2,2	0,7 – 1,4	0,2 – 0,8	0,1 – 0,7	0,05 – 0,5

Le tableau suivant rappelle les valeurs normales de calcium et de phosphate en fonction de l'âge ainsi que de certains marqueurs du métabolisme osseux en fonction du stade de maladie rénale chronique⁹⁵.

	Age-specific values			Age- and sex-specific values		CKD stage-dependent values	
	iCa mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	ALP ^a U/L		PTH pg/mL	25(OH)D ^b ng/mL
0-5 months	1.22-1.40	8.7-11.3	5.2-8.4	0-15 days	90-273	CKD Stage 3	35-70 [12] Normal levels [46]
6-12 months	1.20-1.40	8.7-11.0	5.0-7.8	15-30 days	134-518	CKD Stage 4	70-110 [12]
1-5 years	1.22-1.32	9.4-10.8	4.5-6.5	1-<10 years	156-369	CKD Stage 5/5D	200-300 [12] 2-3X ULN [46] 2-9X ULN [7]
6-12 years	1.15-1.32	9.4-10.3	3.6-5.8	10-<13 years	141-460	-	-
13-20 years	1.21-1.30	8.8-10.2	2.3-4.5	13-<15 years	F: 62-280 M: 127-517	-	-
-	-	-	-	15-<17 years	F: 54-128 M: 89-365	-	-
-	-	-	-	17-<19 years	F: 48-95 M: 59-164	-	-

M, males; F, females, ULN: upper limit of the normal.

^aBased on CALIPER study [52].

^bThe same normal reference ranges as for healthy people.

Numbers given in brackets are respective references.

Ce tableau rappelle les valeurs normales de PTH selon les techniques de mesure commercialisées (trousses). Il reste cependant important de se reporter aux valeurs normales du laboratoire dans lequel la mesure est réalisée.

Kit	Technique	Valeurs normales (ng/L)
Roche on a Cobas analyzer	Electro-CLIA*	15-65
Liaison 1-84 PTH Assay, DiaSorin	CLIA*	6.5-36.8
Liaison XL Assay, DiaSorin	CLIA*	5-40
Access Intact, Beckman Coulter	CLIA*	10-50
Centaur, Siemens, Deerfield	CLIA*	17-84

Abréviations* : CLIA, chemi-luminescence-immuno assay

Annexe 5. Protocole de prise en charge de l'hypocalcémie aiguë en urgence.

Ces protocoles (chez l'adulte et chez l'enfant) sont issus d'un consensus réalisé au sein de la filière maladies rares OSCAR, validé par les différentes sociétés savantes impliquées.

TRAITEMENT D'URGENCE DE L'HYPOCALCÉMIE DE L'ADULTE

	Calcémie totale (mmol/L)	Calcémie totale (mg/L)	Calcium ionisé (mmol/L)
Normale	2,2 – 2,6	88 - 104	1,15 – 1,32

Doser le calcium ionisé (sur gazométrie veineuse) si anomalie de protidémie
Le calcul du calcium corrigé n'est pas recommandé.

SIGNES CLINIQUES DE GRAVITÉ

- Contracture musculaire, tétanie
- Laryngospasme
- Confusion, convulsion
- Allongement du QT, troubles du rythme cardiaque

*En cas d'hypoparathyroïdie connue avec symptômes graves:
Ne pas attendre le résultat de la calcémie avant de débuter le traitement*

Faire

- En service d'urgences:

ECG
calcémie totale, phosphatémie, magnésémie, PTH, ionogramme sanguin complet avec créatininémie, estimation du DFG, bicarbonatémie, protidémie +/- albuminémie

- **A prévoir mais différable** : 25OH vitamine D

Les prélèvements à visée diagnostique ne doivent pas retarder le début du traitement.

Mesures associées:

- Si **acidose métabolique**: traiter l'hypocalcémie avant d'apporter des alcalins
- Correction d'une **hypomagnésémie** associée
- Recherche des **facteurs étiologiques**
- **Contre indication**: bisphosphonates, denosumab, cinacalcet

L'objectif n'est pas la normalisation de la calcémie, mais la disparition des symptômes graves

Hypocalcémie avec signes de gravité

Scope en continu en cas de:

- défaillance hémodynamique,
- défaillance neurologique,
- ralentissement à l'ECG,
- traitement par digitaliques (suspension du traitement, avis cardiologique)

Perfusion IV de gluconate de calcium en continu

Gluconate de calcium 10%
(10 ml = 90 mg (2,25 mmol) de calcium)

- IVL : 2 ampoules de 10 ml à 10% dans 100 ml de G5 en 10 min
 - o A répéter si persistance de symptômes
 - o relais en IVSE
- Selon persistance de l'hypocalcémie symptomatique :
 - o Diluer 5 ampoules de gluconate de calcium de 10 ml à 10% dans 500 ml de G5 ou de NaCl 0,9% à perfuser sur 12h.
 - o Contrôler le débit (IVSE, pompe...)
 - o Durée la plus courte possible :
 - Relais per os dès que possible

Attention au risque de baisse de la calcémie à l'arrêt de la perfusion

Surveillance
calcium total ± calcium ionisé (gaz veineux) toutes les 4 à 6 heures

Hypocalcémie sans signes de gravité

Traitement IV (cf modalités en cas de gravité) si:

- Malabsorption intestinale sévère
- Voie orale impossible
- peut être indiqué si calcémie ≤ 1,8-1,9 mmol/L, notamment en cas de diminution aiguë (ex: hypoparathyroïdie aiguë post chirurgicale)

Carbonate de calcium PO

- 1 - 3 grammes répartis sur la journée
- Privilégier des prises unitaires de 500 mg
- En dehors des repas
- Si achlorhydrie (gastrectomie bypass, inhibiteur de la pompe à proton) : citrate de calcium après avis spécialisé.

Avis spécialisé (néphrologue, endocrinologue, rhumatologue) en dehors de la réanimation ou de l'insuffisance rénale chronique

- Pour tous les patients ayant une hypocalcémie
- Hypocalcémie chronique et de cause connue :
 - o Ne pas modifier le traitement de fond
 - o Contacter l'équipe de référence
- Hypocalcémie d'ancienneté ou de cause inconnue :
 - o Analyses biologiques sanguines pour orientation étiologique : cf biologie de sortie
 - o Orienter le patient vers une équipe de référence

Sortie des urgences

Ordonnance de biologie type : Faire pratiquer à jeun dans les 5 jours : ionogramme sanguin (Na, K, Cl), bicarbonatémie, créatininémie (estimation du DFG), calcémie totale, phosphatémie, magnésémie, protidémie, albuminémie 25(OH)-vitamine D2 et D3 (anomalie du métabolisme minéral, remboursable), PTH

Traitements:

- Carbonate de calcium PO
- Si 25(OH)vitamine D < 30 ng/ml : ZymaD 50 000 UI/ semaine pendant 1 à 2 mois puis 1 ampoule/mois

Réévaluation et avis spécialisé dans les semaines suivantes :
pour tout patient sortant avec une supplémentation calcique ≥ 1 gramme/jour

TRAITEMENT D'URGENCE DE L'HYPOCALCÉMIE DE L'ENFANT

	CALCÉMIE TOTALE (mmol/L)*	CALCÉMIE TOTALE (mg/L)*	CALCÉMIE IONISÉE (mmol/L)
NORMALE	2,2 – 2,6	88 - 104	1,1 – 1,3
HYPOCALCÉMIE MODÉRÉE	1,8 – 2,2	72 - 88	0,9 – 1,1
HYPOCALCÉMIE SÉVÈRE	< 1,8 ou < 2,2 et symptomatique	< 72 ou < 78 et symptomatique	< 0,9 ou < 0,9 et symptomatique

* conversion de mmol/l en mg/dL en multipliant par 4

Hypocalcémie avec signe de gravité

- Surveillance scope et saturométrie en continu avec défibrillateur à proximité
- Si instabilité hémodynamique / signes d'insuffisance cardiaque / tachycardie ou fibrillation ventriculaire) : avis réanimateur avant prise en charge
- Si convulsion: traitement symptomatique selon les recommandations et le protocole local (Clonazépam / Diazépam / Midazolam)

Perfusion IV gluconate de Calcium en continu (1L/m²/24h) d'une solution diluée au 1/10ème

Ampoule de Gluconate de Calcium 10% : 10 mL = 90 mg de calcium ,
Diluer standardisée au 1/10^{ème} soit :

- 1 ampoule de 10mL dans un volume total final de 100mL de G5
- 5 ampoules de 10mL dans un volume total final de 500mL de G5

→ Débuter en parallèle alfacalcidol (UN alFa®): Débuter à 2µg/j en une prise per os
→ Recharger en vitamine D (ampoule per os 80 000 à 100 000UI)
→ Corriger toute hypomagnésémie associée
→ Ne pas corriger une hypo ou hyperphosphatémie associée
→ Surveillance de la perfusion car risque de nécrose cutanée si diffusion
→ Dose de charge à discuter uniquement par le réanimateur troubles du rythme grave

Surveillance

Calcémie ionisée (gaz du sang) à H6 puis Ca²⁺ et Mg²⁺ toutes les 2 heures tant qu'il y a des signes de gravité ou des signes électriques (allongement du QT)

Arrêt de la perfusion et relai par voie orale

- Dès que la calcémie totale > 2mmol/L (Calcémie ionisée > 1mmol/L)
- Il faut s'attendre à une diminution d'environ 0,2mmol/L à l'arrêt de la perfusion

Hypocalcémie sans signe de gravité = Hypocalcémie modérée :
→ calcémie totale > 1,8mmol/L et asymptomatique

→ Calcium oral pour atteindre 2 fois les apports recommandés.

- Si les apports alimentaires sont normaux : Carbonate de calcium = 1 fois les apports recommandés
- Si les apports alimentaires sont déficitaires : Carbonate de calcium = 2 fois les apports recommandés

→ Alfacalcidol (UN alFa®) : idem adessus

Apports calciques recommandés :

DE 7 À 11 MOIS	280 mg par jour	DE 4 À 10 ANS	800 mg par jour
DE 1 À 3 ANS	450 mg par jour	DE 11 À 17 ANS	1150 mg par jour

Annexe 6. Calendrier de suivi en cas d'hypoparathyroïdie chronique

Ce calendrier est issu d'un consensus réalisé au sein de la filière maladies rares OSCAR.

	0-5 ans	5 ans- puberté	Puberté transition	Adulte
Examen clinique				
Poids/taille	X	X	X	
Évaluation des symptômes	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 3 à 6 mois	Au moins tous les 6 mois
Consultations spécialisées autres				
Examen ophtalmologique	Au diagnostic, puis tous les 2 ans	Au diagnostic, puis tous les 2 ans	Au diagnostic, puis tous les 2 ans	Examen à la lampe à fente au moins annuel à la recherche d'une cataracte
Examen dentaire	Au moins tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois
Biologie				
Calcémie Phosphatémie Créatininémie	Au moins tous les 3 mois	Au moins tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois
Marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine, crosslaps sanguins, phosphatases alcalines osseuses, P1NP...)	Chez certains patients (en fonction de leur traitement : PTH de synthèse +++)	Chez certains patients (en fonction de leur traitement : PTH de synthèse +++)	Chez certains patients (en fonction de leur traitement : PTH de synthèse +++)	Chez certains patients (en fonction de leur traitement : PTH de synthèse +++)
25(OH)vitamine D	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Au moins tous les ans (surtout si traitement par PTH de synthèse)
Calcitriolémie	Si doute quant à l'observance			
Calciurie (avec mesure concomitante de créatininurie)	Dans un échantillon d'urine, au moins tous les 3 mois chez les patients traités	Dans les urines des 24 heures, au moins tous les 6 mois chez les patients traités	Dans les urines des 24 heures, au moins tous les 6 mois chez les patients traités	Dans les urines des 24 heures, au moins tous les 6 mois chez les patients traités
Imagerie				
Rénale	Au diagnostic Tous les ans si épisode d'hypercalciurie	Au diagnostic Tous les ans si épisode d'hypercalciurie	Au diagnostic Tous les ans si épisode d'hypercalciurie	Échographie ou scanner une fois par an à la recherche de calculs et/ou néphrocalcinose puis tous les 2 ans si normal
Cérébrale	Au diagnostic	Au diagnostic	Au diagnostic	Scanner ou IRM cérébrale chez certains patients à la recherche de calcification des noyaux gris centraux
Osseuses		Ostéodensitométrie vers 6 ans, puis en début de puberté, puis en fin de puberté Parfois plus fréquente si traitement par PTH de synthèse		<ul style="list-style-type: none"> - Ostéodensitométrie tous les ans chez certains patients (en fonction de leur traitement : PTH de synthèse +++) - Scintigraphie osseuse en cas de douleur au cours du traitement par PTH de synthèse

Annexe 7. Questionnaire HPQ28 de mesure de la qualité de vie, validé en Français.

HPQ-28 – Questionnaire sur l’hypoparathyroïdie

Nom : _____ Date : _____

Ce questionnaire comporte une liste de questions sur les symptômes et le ressenti en lien avec une insuffisance de sécrétion des glandes parathyroïdes (hypoparathyroïdie).

Essayez de penser à chaque question avec attention et cochez la case qui correspond le mieux à votre ressenti.

Nous avons besoin que vous répondiez à toutes les questions.

Durant les 4 dernières semaines, à quel point avez-vous souffert de... ?	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1. un engourdissement ou une sensation de picotement dans certaines parties du corps ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. des problèmes de mémoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. une douleur dans le bas du dos ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. des muscles qui tremblent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. des sensations de palpitations ou cœur qui s'emballé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. des douleurs aux articulations ou dans certains membres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. une sensation de se culpabiliser soi-même ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. des nausées ou des maux d'estomac ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. une agitation/tension interne ou une sensation d'inquiétude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. une douleur abdominale ou des crampes d'estomac ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. des bouffées de chaleur ou des frissons ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. des douleurs musculaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. des préoccupations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. des douleurs dans la nuque ou dans les épaules ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. un sentiment de mélancolie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. une sensation de faiblesse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. des vertiges ou la sensation que vous allez vous évanouir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. des difficultés à prendre des décisions ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. des diarrhées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. des crampes musculaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Durant les 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?	Pas du tout	Plusieurs jours	Plus que un jour sur 2	Pratiquement tous les jours
21. peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. un sentiment de déprime ou de désespoir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dans la section suivante, nous nous intéressons à votre qualité de vie. Veuillez noter que la réponse « Pas du tout » dans ces questions indique à quel point votre sentiment bien-être est très diminué. La réponse « Beaucoup » est donc positive, ce qui veut dire que vous ne ressentez que peu ou pas d'altération de votre sentiment de bien-être.

Durant les 4 dernières semaines, à quel point... ?	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
23. vous êtes-vous senti(e) plein(e) d'énergie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. vous êtes-vous senti(e) en pleine forme et plein(e) de vitalité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. avez-vous pris plaisir dans votre sexualité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. avez-vous été calme et serein(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. avez-vous été heureux(se) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. vous êtes-vous senti(e) en pleine santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 8. Organigramme du centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate de l'enfant et de l'adulte



Centre de référence coordonnateur CaP

CHU de Bicêtre (GHU APHP. Université Paris Saclay)
78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre
Service d'endocrinologie pédiatrique
Pr Agnès LINGLART

<https://maladiesrares-calcium-phosphore.com/>

Filière OSCAR

Contact : filiere.oscar@aphp.fr

Site internet : <https://www.filiere-oscar.fr/>

Association de patients

Hypoparathyroïdisme France

Contact : natalie.holenka@hypopara.fr / <https://hypopara.fr/contact/>

Site internet : <https://hypopara.fr/>

Références bibliographiques

1. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403. doi:10.1056/NEJMcp0803050
2. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):417-422. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.044
3. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):P1-P22. doi:10.1530/EJE-18-0609
4. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284-2299. doi:10.1210/jc.2015-3908
5. Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. Published online February 1, 2002:215-222. doi:10.1530/eje.0.1460215
6. Benmiloud F, Le Bihan C, Rebaudet S, Marino P, Bousquet PJ, Bouée-Benhamiche E. Hypoparathyroidism-related health care utilization and expenditure during the first postoperative year after total thyroidectomy for cancer: a comprehensive national cohort study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1193290. doi:10.3389/fendo.2023.1193290
7. Asari R. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: A Prospective Study. *Arch Surg*. 2008;143(2):132. doi:10.1001/archsurg.2007.55
8. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141. doi:10.1056/NEJMra1713301
9. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):517-522. doi:10.1016/j.beem.2012.01.004
10. 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. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1084-1087. doi:10.1172/JCI114811
11. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):759-770. doi:10.1016/j.ecl.2018.07.001
12. Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):1113-1120. doi:10.1530/EJE-11-1094
13. Kovacs CS, Chaussain C, Osdoby P, Brandi ML, Clarke B, Thakker RV. The role of biomineralization in disorders of skeletal development and tooth formation. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(6):336-349. doi:10.1038/s41574-021-00488-z
14. Kinirons MJ, Glasgow JFT. The chronology of dentinal defects related to medical findings in hypoparathyroidism. *J Dent*. 1985;13(4):346-349. doi:10.1016/0300-5712(85)90032-6
15. Gallacher AA, Pemberton MN, Waring DT. The dental manifestations and orthodontic implications of hypoparathyroidism in childhood. *J Orthod*. 2018;45(1):46-50. doi:10.1080/14653125.2017.1406685
16. Frey S, Van Den Heede K, Triponez F, Bizard JP, Godiris-Petit G, Pattou F. Prevention of hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Recommendations of the Francophone Association of Endocrine Surgery (AFCE) with the French Society of Endocrinology (SFE) and the French Society of Nuclear Medicine (SFMN). *J Visc Surg*. 2023;160(3S):S95-S109. doi:10.1016/j.jviscsurg.2023.05.004

17. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-G20. doi:10.1530/EJE-15-0628
18. 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):180-185. doi:10.1067/msy.2003.61
19. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):783-796. doi:10.1016/j.ecl.2018.07.005
20. Zhang H, Yang L, Xie J, Zhao M, Liu X. Hypocalcemic cataract secondary to idiopathic hypoparathyroidism in an adolescent. *J Int Med Res*. 2023;51(8):03000605231193820. doi:10.1177/03000605231193820
21. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Francucci CM. Hyperphosphatemia: effects on bone metabolism and cardiovascular risk. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6 Suppl):29-34.
22. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian JP. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review : Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):297-316. doi:10.1007/s11154-020-09613-1
23. Pasiaka JL, Wentworth K, Yeo CT, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2022;37(12):2586-2601. doi:10.1002/jbmr.4714
24. Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Bal C, Sreenivas V, Goswami R. Nephrocalcinosis, Renal Dysfunction, and Calculi in Patients With Primary Hypoparathyroidism on Long-Term Conventional Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz319. doi:10.1210/clinem/dgz319
25. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):895-903. doi:10.1530/EJE-12-0946
26. Sikjaer T, Eskildsen SF, Underbjerg L, Østergaard L, Rejnmark L, Evald L. Hypoparathyroidism: changes in brain structure, cognitive impairment, and reduced quality of life. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2024;39(7):855-866. doi:10.1093/jbmr/zjae063
27. Touliatos JS, Sebes JI, Hinton A, McCommon D, Karas JG, Palmieri GM. Hypoparathyroidism counteracts risk factors for osteoporosis. *Am J Med Sci*. 1995;310(2):56-60. doi:10.1097/00000441-199508000-00003
28. Chawla H, Saha S, Kandaswamy D, Sharma R, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online November 4, 2016:jc.2016-3292. doi:10.1210/jc.2016-3292
29. Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(11):2145-2153. doi:10.1007/s00198-021-05966-8
30. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008;23(12):2018-2024. doi:10.1359/jbmr.080803
31. Hamroun A, Pekar JD, Lionet A, et al. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. *J Lab Precis Med*. 2020;5:22-22. doi:10.21037/jlpm-20-60

32. Pekar JD, Grzych G, Durand G, et al. Calcium state estimation by total calcium: the evidence to end the never-ending story. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;58(2):222-231. doi:10.1515/cclm-2019-0568
33. Smit MA, Van Kinschot CMJ, Van Der Linden J, Van Noord C, Kos S. Clinical Guidelines and PTH Measurement: Does Assay Generation Matter? *Endocr Rev*. 2019;40(6):1468-1480. doi:10.1210/er.2018-00220
34. Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(S1):S38-S48. doi:10.21037/gs.2017.09.06
35. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-841. doi:10.1089/thy.2017.0309
36. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014;29(11):2504-2510. doi:10.1002/jbmr.2273
37. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(2):285-292. doi:10.1111/cen.13895
38. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PloS One*. 2020;15(5):e0232842. doi:10.1371/journal.pone.0232842
39. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2015;30(9):1738-1744. doi:10.1002/jbmr.2501
40. Saha S, Gantjala SP, Aggarwal S, Sreenivas V, Tandon R, Goswami R. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(4):405-411. doi:10.1007/s00774-016-0767-6
41. Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202:106514. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106514
42. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):642-650. doi:10.20945/2359-3997000000553
43. Rejnmark L, Underbjerg L. Fracture Risk in Patients with Hypoparathyroidism. *Curr Osteoporos Rep*. 2023;21(5):632-636. doi:10.1007/s11914-023-00790-x
44. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-2324. doi:10.1210/jc.2015-3910
45. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018;33(5):822-831. doi:10.1002/jbmr.3368
46. Hamdy NAT, Decallonne B, Evenepoel P, Gruson D, Van Vlokhoven-Verhaegh L. Burden of illness in patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional therapy: a Belgium and the Netherlands survey. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1437-1446. doi:10.1007/s40618-020-01442-y
47. 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. *Endocr Pract*. 2014;20(7):671-679. doi:10.4158/EP13328.OR

48. Cho NL, Moalem J, Chen L, Lubitz CC, Moore FD, Ruan DT. Surgeons and Patients Disagree on the Potential Consequences of Hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2014;20(5):427-446. doi:10.4158/EP13321.OR
49. Coudenys E, Van Meerhaeghe T, Unuane D, Buyl R, Bravenboer B. Long-Term Treatment with Calcitriol in Postsurgical Hypoparathyroidism Leads to Renal Function Decline. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2019;51(6):362-366. doi:10.1055/a-0902-8476
50. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA.* 1996;276(8):631-636.
51. Lindsay Mart F, Winer KK, Johnson K, Wasserman H. Initiation of Continuous rhPTH Infusion With Insulin Pump in an Inpatient Setting. *JCEM Case Rep.* 2023;1(6):luad136. doi:10.1210/jcemcr/luad136
52. Charoenngam N, Bove-Fenderson E, Wong D, Cusano NE, Mannstadt M. Continuous Subcutaneous Delivery of rhPTH(1-84) and rhPTH(1-34) by Pump in Adults With Hypoparathyroidism. *J Endocr Soc.* 2024;8(5):bvae053. doi:10.1210/jendso/bvae053
53. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1–34) Versus Calcitriol and Calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4214-4220. doi:10.1210/jc.2002-021736
54. Tuli G, Buganza R, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Teriparatide (rhPTH 1–34) treatment in the pediatric age: long-term efficacy and safety data in a cohort with genetic hypoparathyroidism. *Endocrine.* 2020;67(2):457-465. doi:10.1007/s12020-019-02128-z
55. Aouchiche K, Reynaud R, Amodru V, Brue T, Cuny T. Teriparatide administration by the Omnipod pump: preliminary experience from two cases with refractory hypoparathyroidism. *Endocrine.* 2022;76(1):179-188. doi:10.1007/s12020-021-02978-6
56. Winer KK, Kelly A, Johns A, et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2018;203:391-399.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.010
57. Saraff V, Rothenbuhler A, Högler W, Linglart A. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):271-277. doi:10.1159/000479867
58. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;38(1):14-25. doi:10.1002/jbmr.4726
59. Clarke BL, Kay Berg J, 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. *Clin Ther.* 2014;36(5):722-736. doi:10.1016/j.clinthera.2014.04.001
60. Parfitt AM. The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. *J Clin Invest.* 1972;51(7):1879-1888. doi:10.1172/JCI106990
61. Figueres L, Takacs I, Mezosi E, et al. SAT237 AZP-3601, A Novel PTH 1 Receptor Agonist, Induces Rapid Reduction And Normalization Of Urinary Calcium In Chronic Hypoparathyroid Patients. *J Endocr Soc.* 2023;7(Supplement_1):bvad114.533. doi:10.1210/jendso/bvad114.533
62. Kamenicky P, Takacs I, Mezosi E, et al. OR23-04 Treatment Of Chronic Hypoparathyroidism With Eneboparatide (AZP-3601), A Novel PTH 1 Receptor Agonist:

- Results From A Phase 2 Trial. *J Endocr Soc.* 2023;7(Supplement_1):bvad114.562. doi:10.1210/jendso/bvad114.562
63. Gafni RI, Hartley IR, Roszko KL, et al. Efficacy and Safety of Encaleret in Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1. *N Engl J Med.* 2023;389(13):1245-1247. doi:10.1056/NEJMc2302708
64. Canat MM, Batman A, Dönmez Ç, et al. The effects of adequate dietary calcium intake in patients with hypoparathyroidism non-adherent to treatment: a prospective randomized controlled trial. *Rev Assoc Medica Bras 1992.* 2023;69(11):e20230406. doi:10.1590/1806-9282.20230406
65. Muldowney FP, Freaney R, Muldowney WP, Murray F. Hypercalciuria in parathyroid disorders: effect of dietary sodium control. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1991;17(3):323-329. doi:10.1016/s0272-6386(12)80482-3
66. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CY. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(2):369-373. doi:10.1210/jcem-55-2-369
67. Bertocchio JP, Grosset N, Groussin L, et al. Practice patterns for chronic hypoparathyroidism: data from patients and physicians in France. *Endocr Connect.* 2022;11(1):e210350. doi:10.1530/EC-21-0350
68. Lubi M, Tammiksaar K, Matjus S, Vasar E, Volke V. Magnesium supplementation does not affect blood calcium level in treated hypoparathyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2090-2092. doi:10.1210/jc.2012-2301
69. Bonavolontà V, Cianferotti L, Iolascon G, et al. Which physical activity in patients affected by hypoparathyroidism? A review of the literature and practical recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(7):1289-1295. doi:10.1007/s40618-022-01756-z
70. Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G, et al. Randomized controlled trial of alfacalcidol supplementation for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2014;207(1):39-45. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.05.007
71. Annebäck M, McHale Sjödin E, Hellman P, Stålberg P, Norlén O. Preoperative prophylactic active vitamin D to streamline total thyroidectomy. *BJS Open.* 2022;6(3):zrac060. doi:10.1093/bjsopen/zrac060
72. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):R33-R63. doi:10.1530/EJE-21-1044
73. Roh J, Il Park C. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck.* 2006;28(11):990-997. doi:10.1002/hed.20444
74. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2020;37(12):2568-2585. doi:10.1002/jbmr.4691
75. Barraud S, Lopez AG, Sokol E, Menegaux F, Briet C. Chapter 14: Post surgical follow-up of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol.* 2025;86(1):101703. doi:10.1016/j.ando.2025.101703
76. Palermo A, Mangiameli G, Tabacco G, et al. PTH(1-34) for the Primary Prevention of Postthyroidectomy Hypocalcemia: The THYPOS Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4039-4045. doi:10.1210/jc.2016-2530

77. Hicks G, George R, Sywak M. Short and long-term impact of parathyroid autotransplantation on parathyroid function after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2017;6(Suppl 1):S75-S85. doi:10.21037/gs.2017.09.15
78. Parameswaran R, Samuel M, Satish RL, et al. Parathyroid allotransplantation to treat post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A review of case studies. *The Surgeon.* 2021;19(3):183-192. doi:10.1016/j.surge.2020.06.008
79. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016;96(2):449-547. doi:10.1152/physrev.00027.2015
80. Kovacs CS. Calcium and Bone Metabolism Disorders During Pregnancy and Lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):795-826. doi:10.1016/j.ecl.2011.08.002
81. Sadeghi-Nejad A. Hypoparathyroidism and Pregnancy Treatment With Calcitriol. *JAMA J Am Med Assoc.* 1980;243(3):254. doi:10.1001/jama.1980.03300290036018
82. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, et al. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2020;37(12):2663-2677. doi:10.1002/jbmr.4716
83. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, et al. Classification of malabsorption syndromes. *Dig Dis Basel Switz.* 2008;26(2):104-111. doi:10.1159/000116767
84. Pironi L. Definition, classification, and causes of short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2023;38 Suppl 1:S9-S16. doi:10.1002/ncp.10955
85. Wilde D, Wilken L, Stamm B, et al. Quantification of Symptom Load by a Disease-Specific Questionnaire HPQ 28 and Analysis of Associated Biochemical Parameters in Patients With Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR Plus.* 2020;4(7):e10368. doi:10.1002/jbm4.10368
86. Bertocchio JP, Soyer J, Grosset N, et al. Adaptation and validation of the French version of the Hypoparathyroid patient questionnaire 28 (HPQ 28) in the ComPaRe-epi-hypo e-cohort. *JBMR Plus.* Published online January 17, 2025:ziaf011. doi:10.1093/jbmrpl/ziaf011
87. Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *J Bone Miner Res.* 2012;27(8):1811-1820. doi:10.1002/jbmr.1627
88. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, Shoback DM, Lagast H, Mannstadt M. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine.* 2017;55(1):273-282. doi:10.1007/s12020-016-1141-0
89. Van Uum S, Shrayyef M, M'Hiri I, et al. Initial Assessment and Monitoring of Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Current Practice Survey. *J Bone Miner Res.* 2020;37(12):2630-2641. doi:10.1002/jbmr.4698
90. Goujard C, Salenave S, Briot K, Chanson P, Grimon G, Kamenický P. Treating hypoparathyroidism with recombinant human parathyroid hormone (1-34): long-term safety concerns. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10232):1304. doi:10.1016/S0140-6736(20)30538-9
91. Roizen JD, Shah V, Levine MA, Carlow DC. Determination of reference intervals for serum total calcium in the vitamin D-replete pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1946-1950. doi:10.1210/jc.2013-3105
92. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res.* 2017;32(11):2157-2170. doi:10.1002/jbmr.3296
93. Zhou Q, Li X, Jia Y, Guo W, Guan B, Xu J. Establishment and Verification of Sex- and Age-Specific Serum Electrolyte Reference Intervals in Healthy Han Children in Changchun, Northeastern China. *BioMed Res Int.* 2019;2019:8282910. doi:10.1155/2019/8282910

94. Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr*. 1997;131(2):252-257. doi:10.1016/s0022-3476(97)70162-8
95. Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayiannis AD, et al. Bone evaluation in paediatric chronic kidney disease: clinical practice points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(3):413-425. doi:10.1093/ndt/gfaa210