

# TRAITEMENT DE L'HYPOPARATHYROÏDIE

par **Pascal HOUILLIER** (Paris)

■ *L'hypoparathyroïdie est une maladie rare, due à un défaut primitif de sécrétion d'hormone parathyroïdienne. La conséquence la plus connue est la perte de la capacité à maintenir une calcémie normale, directement due au déficit hormonal, mais de nombreux autres signes et symptômes sont souvent présents et sont moins facilement expliqués. Le traitement de l'hypoparathyroïdie comporte 2 volets : i) la plupart des hypoparathyroïdies sont acquises, dues à une chirurgie cervicale et les moyens de diminuer l'incidence de cette complication doivent être discutés ; ii) un traitement de substitution est nécessaire chez la plupart des patient-e-s. Le traitement de substitution conventionnel associe des quantités variables de sels de calcium et de métabolites actifs de la vitamine D. Plus récemment, un traitement injectable par tériparatide [PTH (1-34)] ou par PTH (1-84), humaine recombinante, est devenu disponible ; son apport pour le contrôle de l'ensemble des symptômes de l'hypoparathyroïdie doit être établi.*

**Mots-clés :** hormone parathyroïdienne, hypocalcémie, calcitriol, alfacalcidol, tériparatide.

L'hypoparathyroïdie est une maladie rare, conséquence d'un défaut primitif de sécrétion d'hormone parathyroïdienne (1-3). Ce défaut entraîne une diminution de la calcémie, principalement par la perte de l'effet tubulaire rénal de l'hormone parathyroïdienne (PTH) (4-6). A cela, s'ajoute la diminution du remodelage osseux et la diminution de la synthèse de la 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamine D, toutes les deux dues à l'insuffisance ou l'absence de sécrétion de PTH. Pour cette raison, l'hypoparathyroïdie peut être considérée comme un déficit bi-hormonal.

Le plus souvent, l'hypoparathyroïdie est acquise, iatrogène, secondaire à une chirurgie cervicale : la prévention de l'hypoparathyroïdie fait partie intégrante du chapitre consacré au traitement de cette affection. Chez tous les patients, le traitement de substitution, ses modalités et sa surveillance doivent être considérés.

## TRAITEMENT PRÉVENTIF

La chirurgie cervicale, particulièrement la chirurgie thyroïdienne, est, de loin, le plus grand pourvoyeur d'hypoparathyroïdie acquise (7). Pour cette raison, un moyen efficace d'éviter une hypoparathyroïdie iatrogène est d'éviter les actes chirurgicaux inutiles. Le dépistage préopératoire d'une insuffisance en vitamine D (et sa correction, le cas échéant) a été recommandé dans un travail collégial récent (8). Cependant, l'effet de cette mesure sur la calcémie post-opératoire n'est pas démontré (9). L'administration de dexaméthasone (8 mg par voie intraveineuse 90 minutes avant l'incision) pourrait réduire l'incidence d'hypoparathyroïdie transitoire en période post-opératoire (10).

La préservation de la vascularisation des glandes parathyroïdes doit être une préoccupation du chirurgien, tout au long de l'acte, qui nécessite d'avoir identifié visuellement chacune des glandes proches de la thyroïde. Au moins 2 glandes parathyroïdes doivent être préservées pour éviter une hypoparathyroïdie post-opératoire définitive (11). La coloration des parathyroïdes doit être maintenue, de même que l'intégrité du pédicule vasculaire (8). Si l'intégrité d'au moins 2 glandes parathyroïdes ne peut pas être garantie, une solution est l'auto-transplantation de tissu parathyroïdien, typiquement dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien. L'efficacité de cette procédure est cependant difficile à évaluer, puisqu'il est impossible de savoir si le maintien d'une fonction parathyroïdienne suffisante en période post-opératoire est due à la sécrétion de PTH par les glandes natives restées en position normale ou par le tissu transplanté.

La mesure post-opératoire de la concentration de PTH pourrait avoir une valeur prédictive de survenue d'une hypoparathyroïdie : les recommandations conjointes de l'*American College of Clinical Endocrinologists* et de l'*American College of Endocrinology* sont de mesurer la concentration de PTH au moins 20 minutes (la demi-vie de la PTH étant de l'ordre de 3 à 5 minutes) après la fin du geste chirurgical (8). Une concentration de PTH > 15 pg/mL permet d'autoriser la sortie du/de la patient-e ; une concentration  $\leq$  15 pg/mL nécessite de prolonger la surveillance et doit faire considérer la nécessité de débiter un traitement par calcitriol.

En cas de chirurgie parathyroïdienne, le risque d'hypoparathyroïdie post-opératoire est faible lorsque le geste chirurgical ne concerne qu'une ou deux glandes parathyroïdes homolatérales (12). Une hypocalcémie post-opératoire peut néanmoins survenir lorsque la guérison d'une hyperparathyroïdie ou d'une hyperthyroïdie entraîne une reminéralisation osseuse intense (« hungry bone syndrome ») mais il ne s'agit pas d'une hypoparathyroïdie. En cas de chirurgie intéressant la totalité des glandes parathyroïdes, le risque d'hypoparathyroïdie est très élevé, raison pour laquelle certains chirurgiens préfèrent réaliser une parathyroïdectomie subtotale et/ou réaliser une auto-transplantation de tissu parathyroïdien dans le même temps.

L'opportunité de l'instauration systématique d'un traitement par calcium (et métabolite actif de la vitamine D) après tout acte de chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne reste débattue. Deux attitudes, reposant sur 2 postulats, s'opposent depuis de nombreuses années. Le premier postulat est que le traitement systématique permet une restauration progressive de la fonction parathyroïdienne, tout en évitant la survenue d'une hypocalcémie trop marquée ; le second est que l'absence de traitement favorise la survenue d'une hypocalcémie, lorsque la fonction parathyroïdienne est transitoirement insuffisante, qui stimule la fonction (et la croissance ?) du tissu parathyroïdien résiduel et la récupération d'une fonction parathyroïdienne. Ces deux théories sont spéculatives et aucune n'est étayée par des preuves. Si un traitement est entrepris, il doit associer un sel de calcium (habituellement, le carbonate) à la dose de 500 à 1 000 mg de calcium-élément, 2 à 3 fois par jour et 0,5 à 1  $\mu$ g de calcitriol ou 1 à 2  $\mu$ g d'alfacalcidol. Une étude randomisée et prospective comparant un apport de 1 500 mg de calcium et 2  $\mu$ g de calcitriol à 1 ou 0  $\mu$ g de calcitriol après thyroïdectomie totale a montré que le premier diminuait le risque d'hypocalcémie post-opératoire (13). Une méta-analyse récente, portant sur les données de 4 essais randomisés conduits après thyroïdectomie totale, a conclu que l'association de calcium et de métabolite actif de la vitamine D était plus efficace que le traitement par calcium seul ou l'absence de traitement pour prévenir l'hypocalcémie post-opératoire (14).

Enfin, un essai récent a porté sur l'effet d'un traitement systématique par tériparatide après thyroïdectomie totale : le traitement réduit le risque d'hypoparathyroïdie post-opératoire et la durée d'hospitalisation (15). Les résultats de ces études ne sont pas surprenants : toutes comportent des interventions susceptibles d'élever significativement la calcémie, même chez un sujet normal. Aucune ne montre clairement que ce type d'intervention réduit le risque d'hypoparathyroïdie post-opératoire. Les effets de ces traitements doivent être surveillés (vide infra), en particulier pour éviter la survenue d'une hypercalcémie, et les doses réduites dès que possible. Dans tous les cas, la correction d'une éventuelle hypomagnésémie est nécessaire.

### **TRAITEMENT DE L'HYPOPARATHYROÏDIE AIGUË**

L'hypoparathyroïdie aiguë, en particulier celle qui résulte d'une chirurgie cervicale, est souvent symptomatique et le traitement doit être à la mesure des symptômes. Un apport de calcium est toujours nécessaire, si possible par voie orale, sinon par voie parentérale. L'apport de calcium nécessaire par voie orale est souvent de l'ordre de 1 à 3 grammes/jour, en 3 prises, au moment des repas ; le carbonate (40 % de calcium-élément) ou le citrate (21 % de calcium-élément) de calcium peuvent être utilisés. Puisque la solubilité du carbonate de calcium pourrait être diminuée chez les sujets traités par un inhibiteur de la pompe à protons ou ceux ayant une achlorhydrie gastrique, le citrate de calcium pourrait alors être un meilleur choix ; ce sujet reste l'objet de controverses (16). Le recours à la voie parentérale est justifié si le traitement ne peut pas être pris par voie orale (transitoirement) ou si le traitement par voie orale ne permet pas de contrôler correctement la calcémie et/ou les symptômes : par exemple, 10 à 20 grammes de gluconate de calcium dilués dans un soluté glucosé ou salé isotonique peuvent être perfusés pendant 24 heures ; en cas de manifestation de tétanie ou de convulsion, le traitement peut être débuté par 1 gramme de gluconate de calcium (2,2 mmol de calcium) dilué dans un soluté glucosé ou salé isotonique perfusé en 20 minutes. Le gluconate doit être préféré au chlorure, qui peut créer des nécroses cutanées en cas d'extravasation. Le traitement par voie orale doit être débuté dès que possible en relais du traitement parentéral.

Un apport de métabolite actif de la vitamine D doit fréquemment être associé, pour obtenir un contrôle suffisant de la calcémie et des symptômes : l'effet le plus connu de ces métabolites est l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium ; néanmoins, ils ont également un effet osseux, en augmentant la résorption et la libération de calcium (17). Le calcitriol ou l'alfacalcidol peuvent être utilisés. La posologie d'alfacalcidol est le double de celle du calcitriol mais la demi-vie est un peu plus longue et une seule prise quotidienne est possible. En situation d'hypocalcémie aiguë, la posologie initiale est de l'ordre de 1 µg de calcitriol ou 2 µg d'alfacalcidol. Une hypomagnésémie doit être cherchée et, le cas échéant, corrigée.

La surveillance clinique et biologique doit être fréquente dans ce contexte, comportant au moins une mesure quotidienne de la calcémie, jusqu'à ce qu'un état stable ait été obtenu avec un traitement par voie orale. La sortie du/de la patient-e est alors possible ; la surveillance clinique et biologique doit se poursuivre (avec une mesure de calcémie 2 fois par semaine) : les posologies nécessaires peuvent changer rapidement, surtout lorsque les besoins de calcium liés à la reminéralisation osseuse diminuent au cours des semaines qui suivent l'acte chirurgical.

## TRAITEMENT AU LONG COURS

### Objectifs

Le but du traitement au long cours est de permettre au patient/à la patiente de mener une vie d'aussi bonne qualité que possible, sans augmenter inconsiderablement le risque de complications. Le contrôle des anomalies biologiques créées par le déficit en PTH n'est qu'un aspect du sujet et ne devrait certainement pas être le seul objectif et le seul élément de surveillance. Les conséquences de l'hypoparathyroïdie dans de nombreux domaines, au-delà des conséquences biologiques habituellement mesurées, commencent à être reconnues (18). Néanmoins, seuls les objectifs en termes de cibles biologiques ont fait l'objet de recommandations précises (1, 19).

La calcémie à jeun devrait être modérément basse ( $> 2$  mmol/L) ou dans les valeurs basses de la normale. Cependant, aucune donnée ne permet d'identifier un intervalle optimal de valeur de calcémie chez les sujets ayant une hypoparathyroïdie. La recommandation est basée sur le fait que, chez ces sujets, la calcémie est souvent croissante avec la posologie du traitement vitamino-calcique et, donc, avec la calciurie. Certain-e-s patient-es ne voient leurs symptômes disparaître que lorsqu'ils/elles ont une calcémie dans la moitié supérieure des valeurs normales.

La calciurie des 24 heures devrait être inférieure à la limite supérieure de la normale (7,5 mmol/j chez l'homme et 6,25 mmol/j chez la femme). La lithiase rénale est plus fréquente chez les sujets ayant une hypoparathyroïdie (20, 21). Pour cette raison, la recommandation est d'éviter la survenue d'une hypercalciurie en cours de traitement, même en l'absence de preuve que l'hypercalciurie est pathogène dans cette situation.

La phosphatémie devrait être maintenue à l'intérieur des valeurs de référence, qui varient avec l'âge, même en l'absence de preuve d'un effet délétère de l'hyperphosphatémie dans cette population. De même, et avec les mêmes réserves, le « produit phospho-calcique » devrait être maintenu inférieur à  $4,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ , dans l'hypothèse qu'une valeur élevée augmente le risque de calcification ectopique.

La magnésémie devrait également être maintenue dans l'intervalle des valeurs de référence, au moins parce que l'hypomagnésémie peut diminuer la sécrétion (résiduelle) de PTH et créer un état de résistance périphérique à l'action de la PTH (22).

Enfin, le capital en vitamine D devrait être maintenu à une valeur suffisante ( $> 50$  nmol/L) (23).

Les objectifs individuels doivent tenir compte de la qualité de vie de chaque sujet ayant une hypoparathyroïdie, tout en essayant de réduire le risque de complication évolutive.

### Traitement par sels de calcium et métabolites actifs de la vitamine D

Ce traitement, classique, repose uniquement sur l'expérience (24, 25) : on ne dispose pas d'essai thérapeutique contrôlé montrant la supériorité de tel ou tel analogue, par rapport à l'autre, ou de tel sel de calcium par rapport à un autre. Les essais portant sur l'efficacité n'existent pas, non plus. Deux métabolites actifs de la vitamine D peuvent être utilisés, le calcitriol (Rocaltrol®) et l'alfacalcidol (Un-Alfa®). La plupart des auteurs considèrent que le calcitriol est deux fois plus actif que l'alfacalcidol, à posologie identique (26). Ces deux composés ont une demi-vie pharmacologique assez courte, de l'ordre de quelques heures,

permettant une disparition assez rapide des effets biologiques en cas d'intoxication. La posologie requise pour chaque patient doit être déterminée par titration, parce que la variabilité de réponse entre les individus est grande. La posologie nécessaire varie de 0,25 à 2 µg/j pour le calcitriol (ou 0,5 à 4 µg pour l'alfacalcidol). La posologie peut être changée par paliers de 0,25 µg (calcitriol) ou 0,5 µg (alfacalcidol) et la fréquence de changement ne doit pas être trop élevée (un changement de palier tous les 3 jours paraît être un maximum).

Les apports de calcium peuvent être alimentaires et/ou pharmaceutiques. Le sel de calcium le plus utilisé et le moins coûteux est le carbonate. Les doses requises varient selon l'individu, le plus souvent entre 1 000 et 2 000 mg/j de calcium-élément. La dose « optimale » doit être définie par titration, chez chaque individu. L'apport doit être fractionné, parce que la capacité de l'intestin à absorber le calcium est limitée (27) et parce que l'effet du calcium sur l'absorption intestinale de phosphate est meilleur s'il est pris au moment des repas. Le calcium ne doit pas être pris en même temps que la L-thyroxine, dont il diminue l'absorption intestinale (28).

Parallèlement, un apport de vitamine D native est recommandé, à dose conventionnelle. Cet apport apparaît essentiel au cours du traitement par PTH recombinante (vide *infra*).

Certains traitements sont susceptibles d'interférer significativement avec le traitement vitamino-calcique et peuvent empêcher d'atteindre un effet thérapeutique satisfaisant : il s'agit des traitements induisant une hypomagnésémie (inhibiteurs de la pompe à protons, sels de platine, anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'EGF), une hypercalciurie (furosémide), une diminution de l'absorption intestinale du calcium (glucocorticoïdes), une diminution de la résorption osseuse (bisphosphonates, denosumab). Dans la mesure du possible, ces traitements doivent être évités.

### **Traitement par diurétique thiazidique**

Les diurétiques thiazidiques de la classe des benzothiadiazines (dont l'hydrochlorothiazide) augmentent la réabsorption tubulaire rénale de calcium et diminuent la calciurie (29-32). Cet effet est rapide, visible en quelques jours. Théoriquement, il permet de maintenir la calcémie à une valeur stable tout en réduisant la posologie de calcium et/ou de métabolite de la vitamine D et, ainsi de réduire le risque de survenue de complications liées à l'hypercalciurie. Ce traitement est utile chez certains patients et semble d'autant plus efficace qu'il s'accompagne d'une alimentation peu sodée (de l'ordre de 100 mmol ou 6 g de NaCl/j) ; inversement, les alimentations riches en sodium augmentent la calciurie (linéairement avec l'apport sodé), diminuent l'efficacité des diurétiques thiazidiques et doivent être évitées chez les patients ayant une hypoparathyroïdie (33).

### **Traitement par PTH(1-34) ou PTH(1-84)**

Depuis 20 ans, l'effet de la PTH(1-34) ou de la PTH(1-84) et son intérêt dans le traitement ont été étudiés chez des sujets ayant une hypoparathyroïdie. Les caractéristiques des principales études sont résumées dans le *Tableau 1*. La première étude publiée a comparé, chez 10 sujets adultes, le tériparatide [PTH(1-34)] administré par voie sous-cutanée, une fois par jour, au traitement « classique » par calcitriol et calcium, dans une étude croisée avec répartition aléatoire (34). Le traitement par tériparatide (dont la posologie moyenne atteignait 1 µg/kg/j !) permettait de maintenir la calcémie, et de diminuer

Tableau 1. - Caractéristiques des études utilisant le téraparatide ou la PTH(1-84) humaine recombinante dans le traitement de l'hypoparathyroïdie

Ref. Année	Sujets	Age	Schéma	Molécule en essai	Voie et fréquence d'administration	Durée	Comparateur	Critère de jugement principal	Calcémie initiale
(34) ; 1996	10	18-70	Cross over randomisé	Téraparatide PTH(1-34)	S/C, 1 injection /j	10 s	Calcitriol et calcium	Calcémie, phosphatémie magnésémie Calciurie Phosphaturie Magnésémie	1,87-2,46
(35) ; 1998	17	19-64	Cross over randomisé	Téraparatide PTH(1-34)	S/C, 2 injections/j	14 s	Téraparatide S/C, 1 injection /j	Calcémie, phosphatémie Calciurie Phosphaturie	2,20±0,24
(36) ; 2003	27	18-70	Randomisé, ouvert	Téraparatide PTH(1-34)	S/C, 2 injections/j	3 a	Calcitriol et calcium	Calcémie, Calciurie	1,76-2,38
(37) ; 2008	14	4-17	Cross over randomisé	Téraparatide PTH(1-34)	S/C, 2 injections/j	14 s	Téraparatide S/C, 1 injection /j		1,7-2,5
(38) ; 2010	12	5-14	Randomisé, ouvert	Téraparatide PTH(1-34)	S/C, 2 injections/j	3 a	Calcitriol et calcium	Calcémie, Calciurie	1,68-2,16
(40) ; 2011	3	3-13	ouvert	Téraparatide PTH(1-34)	Perfusion S/C continue	36 m	Traitement conventionnel	Calcémie, calciurie	
(44) ; 2011	62	25-80	Randomisé, double-insu, contrôlé	PTH(1-84)	S/C, 1 injection /j	24 s	Placebo	Calcémie, phosphatémie Calciurie	1,87-2,48

(45) ; 2011	38	31-78	Randomisé, double-insu, contrôlé	PTH(1-84)	S/C, 1 injection /j	24 s	Placebo	Pharmacocinétique et pharmacodynamie	2,05-2,29
(39) ; 2012	8	37-55	Randomisé, ouvert, Cross-over	Tériparatide PTH(1-34)	Perfusion S/C continue	6 m	Tériparatide PTH(1-34) S/C, 2 injections/j	Calcémie, Calciurie	2,14 ± 0,17
(48) ; 2013	27	25-68	Ouvert	PTH(1-84)	S/C, 1 injection /j	4 a	Traitement conventionnel	Calcémie, calciurie, dose de calcium et vitamine D active	2,11±0,55
(49) ; 2013	54	18-71	Ouvert	PTH(1-84)	S/C, 1 injection /2j	1 a	Traitement conventionnel	Qualité de vie RAND 36-item	2,15±0,50
(47) ; 2013	84	18-85	Randomisé, double-insu, contrôlé	PTH(1-84)	S/C, 1 injection /j	6 m	Placebo	Calcémie, dose de calcium et vitamine D active	2,12±0,20
(46) ; 2012	62	31-78	Randomisé, double-insu, contrôlé	PTH(1-84)	S/C, 1 injection /j	24 s	Placebo	Structure osseuse	ND
(43) ; 2015	42	34-77	Ouvert	Tériparatide PTH(1-34)	S/C, 2 injections/j	2 a		Calcémie, Qualité de vie RAND 36-item	1,90±0,75
(41) ; 2014	12	7-20	Cross over randomisé	Tériparatide PTH(1-34)	Perfusion S/C continue	13 s	Tériparatide PTH(1-34) S/C, 2 injections/j	Calcémie, Calciurie	1,97 ± 0,04
(42) ; 2014	6	9,8 ± 5,1	Ouvert	Tériparatide PTH(1-34) S/C,	2 injections/j	2,5 a	Traitement conventionnel	Calcémie, Calciurie	

S/C : sous-cutané ; j : jour ; s : semaine ; m : mois ; a : année ; ND : donnée non disponible

significativement la phosphatémie et la calciurie, par rapport au traitement par calcitriol et calcium. En 1998, la même équipe a rapporté le résultat d'une étude comparant, selon le même plan expérimental, les effets du téraparatide administré par voie sous-cutanée une fois ou deux fois par jour (35). Dix-sept sujets adultes ont été étudiés. L'administration biquotidienne permettait d'obtenir une meilleure stabilité de la calcémie et de la calciurie, tout en utilisant des posologies environ deux fois moindres que l'administration univo-tidienne. Les mêmes auteurs ont comparé l'administration biquotidienne de téraparatide au traitement par calcitriol et calcium ; l'étude utilisait la répartition aléatoire, durait trois ans et concernait 27 sujets adultes (36). Le maintien de la calcémie était similaire entre les 2 groupes mais la calciurie était significativement plus basse et les indices du remodelage osseux plus élevés chez les patients du groupe traité par téraparatide ; les valeurs de densité minérale osseuse et la survenue d'évènements indésirables ne différaient pas entre les groupes.

En pédiatrie, le premier essai de comparaison du téraparatide en injection sous-cutanée bi-quotidienne ou uni-quotidienne a inclus 14 enfants âgés de 7 à 14 ans. L'étude durait 14 semaines, selon un plan croisé avec répartition aléatoire (37). Les mêmes résultats que chez l'adulte ont été obtenus : le traitement par injection bi-quotidienne permettait une meilleure stabilité de la calcémie et de la calciurie que le traitement par injection unique, alors que des doses inférieures étaient utilisées (37). Deux années plus tard, la même équipe rapportait le résultat d'une étude à long-terme conduite chez l'enfant. Le traitement par téraparatide était comparé au traitement par calcitriol et calcium (38), dans le cadre d'un essai en groupes parallèles avec répartition aléatoire, portant sur 12 enfants, suivis pendant 3 ans. La calcémie et la calciurie ne différaient pas entre les groupes, de même que la clearance de la créatinine. Les indices de remodelage osseux étaient plus élevés chez les patients traités par téraparatide mais la croissance ne différait pas entre les groupes.

En 2012, le premier essai comparant l'administration de téraparatide par perfusion sous-cutanée continue et par injection sous-cutanée biquotidienne a été publié (39). Il s'agissait d'une étude à plan croisé avec répartition aléatoire, conduite chez 8 adultes, pendant une durée de 6 mois. Le traitement par perfusion continue permettait de réduire la dose de téraparatide nécessaire pour maintenir la calcémie et obtenir une diminution significative de la calciurie. Les fluctuations de la calcémie étaient atténuées et le maintien de la magnésémie était meilleur.

Chez l'enfant, une étude ouverte rapportant le traitement de 3 enfants par téraparatide par perfusion sous-cutanée continue pendant 36 mois a montré la faisabilité de la méthode (40). Cette étude a également permis de montrer l'importance capitale du maintien du capital en vitamine D native pour que les effets du traitement puissent s'exprimer totalement. Une étude comparant l'administration de téraparatide par perfusion sous-cutanée continue et par injection sous-cutanée biquotidienne, selon un plan croisé avec répartition aléatoire, a été conduite chez 12 enfants atteints d'hypoparathyroïdie congénitale sévère, pendant 13 semaines (41). Les effets observés étaient à peu près les mêmes que ceux de l'adulte, c'est à dire le maintien de la calcémie à des valeurs plus proches de la normale et d'une calciurie normale. Les concentrations des indices du remodelage osseux étaient significativement moindres en cours de traitement continu et la quantité de téraparatide nécessaire pour obtenir ces résultats était plus basse que celle utilisée lors des traitements par injection biquotidienne.

Un essai ouvert durant 2 ans et demi, incluant 6 enfants avec hypoparathyroïdie syndromique, a montré une diminution des doses de calcium et de métabolite actif de la



vitamine D nécessaires pour maintenir la calcémie pendant la période de traitement par téraparatide. La calciurie diminuait significativement par comparaison avec sa valeur en cours de traitement conventionnel (42).

Un plus petit nombre d'études a évalué des critères non biologiques. Une étude muticentrique, ouverte, portant sur 42 sujets adultes, a comparé les scores du questionnaire « Rand 36-Item Short Form Health Survey » avant et après 6 mois de traitement par téraparatide en injection biquotidienne (43). Chacun des 8 domaines évalués par le questionnaire indiquait une meilleure santé mentale et physique en cours de traitement par téraparatide.

Récemment, plusieurs études utilisant la PTH(1-84) humaine recombinante [PTH(1-84)hr] ont été publiées. Cette molécule a été approuvée pour le traitement de l'hypoparathyroïdie par la US Food and Drug Administration en 2015 et par l'Agence Européenne des Médicaments en avril 2017. Une première étude, conduite au Danemark, avait inclus 62 patients ayant une hypoparathyroïdie. Les sujets étaient traités par PTH(1-84)hr à la dose de 100 µg/jour ou placebo en une injection sous-cutanée, selon une répartition aléatoire en groupes parallèles ; l'étude comportait un double insu et durait 6 mois (44). Le traitement par PTH(1-84)hr avait permis de diminuer la posologie de calcium et de métabolite actif de la vitamine D de 75 et 73 %, respectivement, tout en maintenant les valeurs de calcémie et phosphatémie dans les cibles ; parallèlement, les valeurs des indices du remodelage osseux augmentaient, par rapport à celles du groupe témoin. Deux études ancillaires ont été réalisées : une portant sur la pharmacocinétique (45) et l'autre sur les effets osseux de la PTH(1-84)hr (46). Après une injection de, la concentration plasmatique maximale de l'hormone était atteinte en 15 minutes ; la valeur médiane maximale était 26 pmol/L (45). La demi-vie plasmatique de la PTH(1-84)hr était de 2 heures. L'effet maximal sur la calcémie était observé 7 heures après l'injection, prédisant des variations nyctémérales significatives de la calcémie en cours de traitement.

Après 24 semaines de traitement par PTH(1-84)hr, l'épaisseur et la densité de l'os trabéculaire avaient diminué significativement, et la densité corticale de canaux de Havers avait augmenté significativement (46). Les valeurs de densité minérale osseuse à l'extrémité supérieure du fémur avaient diminué significativement dans le groupe traité par PTH(1-84)hr.

En terme de nombre de patients, la plus grande étude dont les résultats sont disponibles à ce jour est l'étude REPLACE (47). L'étude REPLACE était une étude avec répartition aléatoire en groupes parallèles, contrôlée, contre placebo, en double insu visant à tester l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'une injection quotidienne de PTH(1-84)hr pour le traitement de l'hypoparathyroïdie. Les patients inclus avaient une hypoparathyroïdie depuis au moins 18 mois et étaient âgés de 18 à 85 ans. L'étude a été conduite dans 33 centres situés aux États-Unis, au Canada, au Danemark, en Hongrie, en Belgique, en France, au Royaume-Uni et en Italie. Les patients porteurs d'une mutation activatrice du gène CASR étaient exclus de l'étude, de même que ceux ayant un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 mL/min.

Après une période dite « d'optimisation du traitement », les patients étaient affectés à un des deux bras de l'étude (phase de traitement) selon un schéma 2:1 entre PTH(1-84)hr (50 µg/j) et placebo, administrés quotidiennement par voie sous-cutanée. La phase de titration durait 12 semaines durant lesquelles la posologie de métabolite actif de la

vitamine D était diminuée, puis la posologie de sels de calcium était diminuée, tout en maintenant la calcémie à une valeur égale ou supérieure à la valeur de la phase d'optimisation. La posologie de PTH(1-84)hr pouvait être augmentée toutes les deux semaines à 75 µg/j puis à 100 µg/j. La phase d'entretien durait 12 semaines, la durée totale de la phase de traitement étant 24 semaines.

Le critère principal de jugement était la proportion de patients chez qui une réduction de plus de 50 % des doses de calcitriol ET une réduction de plus de 50 % des doses de calcium ET le maintien d'une calcémie égale ou supérieure à celle de la phase d'optimisation pouvaient être obtenus.

Entre le 23 juin 2009 et le 28 février 2011, 196 patients ont été évalués et 134 ont été affectés aléatoirement à un des 2 groupes (PTH(1-84)hr : 90, placebo : 44). Les patients étaient majoritairement des femmes (78 %) et l'âge moyen était 47,5 ans. Dans la plupart des cas, l'hypoparathyroïdie était post chirurgicale (74 %). Au terme de la phase d'optimisation, la dose moyenne quotidienne de calcium était 2 101 mg (1 000 à 12 000) et celle de calcitriol 0,89 µg (0,25 à 3). La calciurie moyenne excédait 300 mg/j dans les 2 groupes.

Cinquante-trois pour cent des patients traités par PTH(1-84)hr et 2 % des patients traités par placebo ont satisfait au critère de jugement principal ( $p < 0,0001$ ). La calciurie a diminué dans les 2 groupes, de manière similaire. De même, la survenue d'effets indésirables a été la même dans les 2 groupes.

Des données sur les effets à plus long terme ont été fournies par une étude ouverte incluant 27 sujets adultes traités pendant 4 ans (48). Le traitement permettait de réduire significativement et stablement les doses de calcium et métabolite actif de la vitamine D, tout en maintenant la calcémie. La calciurie diminuait modérément et inconstamment. Les indices de remodelage osseux augmentaient significativement, par comparaison avec les valeurs mesurées en cours de traitement « classique » et la densité minérale osseux augmentait régulièrement au rachis lombaire, sans changer aux autres sites évalués. L'effet sur la qualité de vie a été évalué au cours d'une étude ouverte incluant 54 sujets adultes, grâce au questionnaire « Rand 36-Item Short Form Health Survey » (49). Après un an de traitement à la dose de 100 µg de PTH(1-84)rh tous les 2 jours, le score de cinq des items du questionnaire avait augmenté de manière significative, par comparaison avec les valeurs basales; les scores des items « douleur corporelle », « limitations dues aux problèmes émotionnels » et « limitations dues aux problèmes physiques » n'avaient pas changé (49).

Une méta analyse récente a porté sur 5 études avec répartition aléatoire, contrôlées, ayant inclus 245 patients utilisant soit le tériparatide (3 études) soit la PTH(1-84)hr (2 études) (50). Aucun des traitements ne modifiait la calcémie ni la concentration de  $1,25(\text{OH})_2$  vitamine D, mais les deux entraînaient une diminution significative de la concentration de  $25(\text{OH})$ vitamine D. Le traitement par tériparatide diminuait la calciurie des 24 heures mais ne modifiait pas la phosphatémie ; le traitement par PTH(1-84)hr diminuait la phosphatémie mais pas la calciurie des 24 heures.

En résumé, les traitements par tériparatide ou PTH(1-84)hr permettent un maintien de la calcémie et une diminution des posologies de sels de calcium et de métabolite de la vitamine D. Les effets sur la calciurie et la phosphatémie sont variables. Les autres effets, particulièrement ceux concernant la qualité de vie, n'ont pas été évalués selon une méthodologie permettant d'acquiescer des certitudes. Pour ces raisons, ces molécules ne sont pas

recommandées en première intention dans le traitement de l'hypoparathyroïdie de l'adulte ou de l'enfant.

### ***Surveillance du traitement***

Le traitement de l'hypoparathyroïdie, quel qu'il soit, modifie les flux de calcium dans l'organisme. La surveillance doit porter sur les objectifs, qui doivent être atteints autant que possible, et les effets potentiellement délétères du traitement, qui doivent être prévenus ou minimisés. De manière à peu près consensuelle (19), une surveillance clinique et biologique (incluant la calcémie, la phosphatémie, la magnésémie et la créatininémie (afin de permettre une estimation du DFG) doit être réalisée tous les 3 à 6 mois, en l'absence d'événement. Un changement de traitement, ou de posologie d'un traitement existant, doit être suivi, au minimum, d'une évaluation clinique et biologique dans les 2 semaines. La calciurie étant considérée comme un déterminant du risque de lithiase calcique rénale, la mesure régulière (annuelle) doit être réalisée. Bien entendu, un examen morphologique rénal (échographie et/ou tomодensitométrie rénale sans injection de produit de contraste) doit être effectué en cas de signe de lithiase rénale ou d'élévation de la créatininémie. Certains centres font effectuer ces examens systématiquement. Le dépistage des autres comorbidités (cataracte, par exemple) doit également être effectué régulièrement (par exemple, sur une base annuelle). Ces recommandations sont dérivées des pratiques des centres experts et ne reposent pas sur la démonstration de leur utilité.

### ***Cas particulier de la grossesse et de la lactation***

L'hypoparathyroïdie n'est une contre-indication ni à la grossesse ni à l'allaitement. Cependant, des modifications de l'homéostasie du calcium vont survenir, qui doivent faire adapter les posologies des traitements. En effet, la grossesse s'accompagne d'une production placentaire de calcitriol et la lactation d'une production mammaire de PTH-rP (51). Théoriquement, la posologie du traitement par calcium et métabolites de la vitamine D devrait diminuer. En réalité, c'est loin d'être le cas chez toutes les patientes et une individualisation du traitement, basée sur une surveillance régulière, est plus que jamais nécessaire. Le traitement par tériparatide ou par PTH(1-84)rh est contre-indiqué dans ces circonstances, de même que le traitement par diurétique thiazidique.

La grossesse entraîne une hémodilution, une baisse de l'albuminémie et par conséquent, une diminution de la concentration de calcium total sans diminution de la concentration de calcium ionisé (libre). La surveillance de la calcémie doit idéalement comporter la mesure de la concentration de calcium ionisé (ou de la calcémie corrigée de l'albuminémie) et avoir lieu toutes les 2 à 3 semaines. Le risque d'anomalie de la calcémie du nouveau-né est élevé, en particulier en cas de surdosage maternel avec hypercalcémie ou d'insuffisance de traitement : le risque pour le nouveau-né est celui d'une hypocalcémie ou d'une hypercalcémie, respectivement. Le néonatalogiste doit en être informé et la maternité doit être capable de prendre en charge un nouveau-né avec de telles anomalies.

## **PERSPECTIVES**

L'hypoparathyroïdie est surprenante par la variété des symptômes qu'elle entraîne, alors que les conséquences biologiques sont assez stéréotypées. Le fardeau qui peut en découler illustre amplement que l'hypoparathyroïdie ne peut pas se résumer à une anomalie de maintien de la calcémie, et que notre connaissance de la physiologie dans le domaine reste

bien insuffisante. Une situation particulièrement troublante est celle des patient-e-s restant symptomatiques alors que la calcémie est normale. Le traitement lui-même peut être à l'origine de complications, imposant une surveillance régulière. La disponibilité de PTH recombinante humaine constitue à la fois un espoir pour le patient et une source de complexité pour le médecin : les indications ne sont pas codifiées, les effets à long terme ne sont pas connus, les deux molécules disponibles n'ont pas été comparées l'une à l'autre et l'efficacité sur les morbidités n'a pas été évaluée de manière rigoureuse.

D'autres voies thérapeutiques pourraient être explorées: l'hypocalcémie est essentiellement due à la perte rénale de calcium et des molécules augmentant spécifiquement la réabsorption rénale de calcium existent, qui ont fait la preuve de leur efficacité sur la calcémie chez l'animal ayant une hypoparathyroïdie (52). Ces molécules, antagonistes du récepteur du calcium CaSR, sont également capables d'augmenter la sécrétion endogène de PTH. Elles n'ont pas encore été évaluées en clinique humaine dans cette indication.

**Université Paris-Descartes  
INSERM, Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS 1138  
CNRS, ERL8228  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
Hôpital Européen Georges Pompidou**

**Adresse pour la correspondance :** Pascal Houillier - Service de Physiologie - Hôpital Européen Georges Pompidou - 20, rue Leblanc - 75015 Paris France

**Tel :** 0156093972 - **Fax :** 0156092675 - [pascal.houillier@inserm.fr](mailto:pascal.houillier@inserm.fr)

XXXXX

by **Pascal HOUILLIER** (Paris - France)

#### ABSTRACT

*Hypoparathyroidism is a rare disease, due to a primary insufficiency in parathyroid hormone secretion causing an impaired ability to maintain blood calcium concentration ; however, many other signs and symptoms are often present, which are less easily understood. In most patients, hypoparathyroidism is a side effect of neck surgery and various methods have been proposed to decrease the incidence of post-surgery hypoparathyroidism. A replacement therapy is required in most patients. The conventional therapy is based on an association of calcium salts and active vitamine D metabolites. More recently, a treatment by either recombinant human teriparatide [PTH(1-34)] or PTH(1-84) has become available. Its value to control the various signs and symptoms of hypoparathyroidism has to be investigated.*

**Key-words:** parathyroid hormone, hypocalcemia, calcitriol, alfacalcidol, teriparatide.

#### BIBLIOGRAPHIE

**1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al.** Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for

future research. *J Bone Miner Res.* 2011; **26(10)**: 2317-37. - **2. Rejnmark L, Sikjaer T, Underbjerg L, Mosekilde L.** PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2013; **24(5)**: 1529-36. - **3. Shoback D.** Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; **359(4)**: 391-403. - **4. Houillier P, Nicolet-Barousse L, Maruani G, Paillard M.** What keeps serum calcium levels stable? *Joint Bone Spine.* 2003; **70(6)**: 407-13. - **5. Kurokawa K.** The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int Suppl.* 1994; **44**: S97-105. - **6. Parfitt A.** Equilibrium and disequilibrium hypercalcemia. New light on an old concept. *Metab bone dis and rel res.* 1979; **13**: 279-93. - **7. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al.** Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014; **47(2)**: 537-42. - **8. Stack BC, Jr., Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions and Management. *Endocr Pract.* 2015; **21(6)**: 674-85. - **9. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al.** Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg.* 2012; **204(6)**: 888-93; discussion 93-4. - **10. Schietroma M, Cecilia EM, Carlei F, Sista F, De Santis G, Lancione L, et al.** Dexamethasone for the prevention of recurrent laryngeal nerve palsy and other complications after thyroid surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; **139(5)**: 471-8. - **11. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H.** The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003; **133(2)**: 180-5. - **12. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS.** Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope.* 2013; **123(9)**: 2324-8. - **13. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP.** Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2005; **190(3)**: 424-9. - **14. Sanabria A, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D.** Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2011; **9(1)**: 46-51. - **15. Palermo A, Mangiameli G, Tabacco G, Longo F, Pedone C, Briganti SI, et al.** PTH(1-34) for the Primary Prevention of Postthyroidectomy Hypocalcemia: The THYPOS Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; **101(11)**: 4039-45. - **16. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al.** Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res.* 2010; **25(12)**: 2786-95. - **17. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J.** Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25 (OH) 2 vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int.* 1983; **24**: 555-60. - **18. 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)**: 671-9. - **19. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcolli C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al.** European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015; **173(2)**: G1-20. - **20. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al.** Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97(12)**: 4507-14. - **21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L.** Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013; **28(11)**: 2277-85. - **22. Rude RK, Singer FR, Gruber HE.** Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009; **28(2)**: 131-41. - **23. Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, Fraser WD, Gittoes NJ, Javaid MK, et al.** National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas.* 2015; **80(2)**: 119-21. - **24. Davies M, Taylor CM, Hill LF, Stanbury SW.** 1,25-dihydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet.* 1977; **1(8002)**: 55-9. - **25. Hill LF, Davies M, Taylor CM, Standbury SW.** Treatment of hypoparathyroidism with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976; **5 Suppl**: 167S-73S. - **26. Okano K, Furukawa Y, Morii H, Fujita T.** Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; **55(2)**: 238-43. - **27. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY.** Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res.* 1988; **3(3)**: 253-8. - **28. Zamfirescu I, Carlson HE.** Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid.* 2011; **21(5)**: 483-6. - **29. Kurzel RB, Hagen GA.** Use of thiazide diuretics to reduce the hypercalciuria of hypoparathyroidism during pregnancy. *Am J Perinatol.* 1990; **7(4)**: 333-6. - **30. Newman GH, Wade M, Hosking DJ.** Effect of bendrofluzide on calcium reabsorption in hypoparathyroidism. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984; **27(1)**: 41-6. - **31. Parfitt AM.** Thiazide-induced hypercalcemia in vitamin D-treated hypoparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1972; **77(4)**: 557-63. - **32. Santos F, Smith MJ, Chan JC.** Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydrochlorothiazide. *Am J Dis Child.* 1986; **140(2)**: 139-42. - **33. Lemann J, Jr.** Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: COE F, FAVUS M, editors. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* 32. New York: Raven Press; 1992. p. 685-706. - **34. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GBJ.** Synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA.* **1996(276)**: 631-6. - **35. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB, Jr.** A randomized, cross-over trial of

once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; **83(10)**: 3480-6. - **36. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, 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)**: 4214-20. - **37. Winer KK, Sinaï N, Peterson D, Sainz B, Jr., Cutler GB, Jr.** Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; **93(9)**: 3389-95. - **38. Winer KK, Sinaï N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB, Jr.** Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; **95(6)**: 2680-8. - **39. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al.** Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97(2)**: 391-9. - **40. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougneres P.** Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96(11)**: 3308-12. - **41. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB, Jr.** Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2014; **165(3)**: 556-63 e1. - **42. Matarazzo P, Tuli G, Fiore L, Mussa A, Feyles F, Peiretti V, et al.** Teriparatide (rhPTH) treatment in children with syndromic hypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; **27(1-2)**: 53-9. - **43. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, Bosco D, Spada A, Grimaldi F, et al.** PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(9)**: 3590-7. - **44. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L, Hypoparathyroid Study G.** The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2011; **26(10)**: 2358-70. - **45. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, Kjaer SG, Mosekilde L, Rejnmark L.** PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res.* 2013; **28(10)**: 2232-43. - **46. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, Tietze A, Bruel A, Andersen G, et al.** Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2012; **27(4)**: 781-8. - **47. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al.** Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; **1(4)**: 275-83. - **48. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al.** Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98(1)**: 137-44. - **49. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Tulley A, Sliney J, Jr., et al.** The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98(6)**: 2356-61. - **50. Liu XX, Zhu XY, Mei GH.** Parathyroid Hormone Replacement Therapy in Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2016; **48(6)**: 377-83. - **51. Kovacs CS.** Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016; **96(2)**: 449-547. - **52. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, Chambrey R, de la Faille R, Bourgeois S, et al.** PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest.* 2012; **122(9)**: 3355-67.