

QUE FAIRE DEVANT UNE AUGMENTATION ISOLÉE DE LA CONCENTRATION EN PARATHORMONE (PTH) ?

J.C. Souberbielle

Une augmentation isolée de la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne (PTH), en l'absence d'anomalies conjointes de la calcémie et de la phosphatémie, est une constatation fréquente en pratique clinique. Elle reflète le plus souvent une situation d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), mais peut être aussi causée par une hyperparathyroïdie primaire (HPTP) "normocalcémique".

Le but de cet article est de discuter de l'approche diagnostique d'une augmentation de la concentration sérique de PTH chez un patient avec normocalcémie et normophosphatémie. La détection de cette anomalie biologique est fréquente dans la pratique clinique, d'autant plus que les valeurs de référence établies pour la PTH et utilisées par les laboratoires cliniques le sont chez des sujets ayant une fonction rénale normale et des taux suffisants en vitamine D. La première étape dans cette démarche diagnostique sera d'éliminer une cause d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS). Parmi celles-ci, les plus fréquentes sont la carence en vitamine D, un apport très faible en calcium, l'insuffisance rénale, une malabsorption, des médicaments interférant avec le métabolisme du calcium ou le métabolisme osseux (sels de lithium, traitements anti-résorption de l'ostéoporose), ou encore une hypercalciurie due à une fuite rénale de calcium. Si aucune cause d'HPTS n'est mise en évidence, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) normocalcémique doit être envisagé. Un test de charge en calcium est un outil très utile pour ce diagnostic si ce test montre que la PTH sérique n'est pas suffisamment diminuée alors que la calcémie ionisée monte franchement au-dessus de la limite supérieure de la normale. Chez un patient normocalcémique avec une concentration de PTH sérique élevée et une hypercalciurie, un test de provocation thiazidique peut aider à différencier une HPTS due à une fuite rénale de calcium d'une HPTP normocalcémique. Au-delà de la discussion de cette entité, nous discutons aussi des avantages et des difficultés de mesurer et interpréter la calcémie ionisée et la calciurie de 24 heures.

What to do in case of isolated increased parathyroid hormone (PTH) levels?

This article aims to discuss the diagnostic approach to increased serum parathyroid hormone (PTH) levels in normocalcemic, normophosphatemic patients. This biological disorder is commonly detected in routine practice, especially given that the established PTH reference values used by clinical laboratories refer to subjects with adequate vitamin D levels and a normal renal function. The first diagnostic step consists in ruling out a cause of secondary hyperparathyroidism (SHPT). Among these, the most frequent include vitamin D deficiency, very low calcium intake, impaired renal function, malabsorption, drugs interfering with calcium/bone metabolism (e.g., lithium salts and antiresorptive therapies for osteoporosis), and renal leak hypercalciuria. If no cause of SHPT is found, the diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism (PHPT) should be considered. A calcium load test is a very useful tool for diagnosing this condition, which is characterized by a serum PTH being not sufficiently decreased while calcemia rises frankly above the upper normal limit. In normocalcemic patients with hypercalciuria and high serum PTH levels, a thiazide challenge test may help differentiate SHPT due to a renal calcium leak from normocalcemic PHPT. In addition to these diagnostic considerations, the article also discusses the advantages and difficulties of measuring and interpreting ionized calcemia and 24-hour calciuria.

KEYWORDS

Parathyroid hormone, vitamin D, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, hypercalciuriamellitus, cardiovascular diseases

Une augmentation isolée de la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne (PTH) (à savoir associée à des taux sériques normaux de calcium et de phosphate) est une constatation fréquente dans la pratique clinique de routine. Elle reflète le plus souvent une situation d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), mais peut être aussi causée par une hyperparathyroïdie primaire (HPTP) «normocalcémique». Avant d'aller plus loin et discuter de la prise en charge de cette situation biologique, nous croyons qu'une question importante doit être abordée.

COMMENT LES VALEURS DE RÉFÉRENCE DE PTH SONT (OU DEVRAIENT ÊTRE) ÉTABLIES, ET SONT-ELLES COMPARABLES D'UN LABORATOIRE À L'AUTRE ?

En supposant que «PTH élevée» signifie un niveau sérique de PTH au dessus de la limite supérieure des valeurs de référence, c'est en effet une question importante pour éclairer le présent article.

La première étape dans l'établissement des valeurs de référence des taux sériques de PTH est de recruter une population de référence en bonne santé. Les critères d'exclusion pour cette population peuvent être définis comme toute situation pouvant induire une augmentation ou une diminution de la concentration en PTH. Certaines de ces conditions telles que l'utilisation d'un traitement et / ou l'existence d'une maladie symptomatique sont facilement identifiables à l'inclusion, mais d'autres sont souvent asymptomatiques et peuvent être ignorées si elles ne sont pas recherchées. Parmi ces conditions, l'insuffisance en vitamine D (taux sérique diminué de 25-hydroxy-vitamine D [25-OH-D]) est très fréquente dans la population générale (1) et devrait donc être répandue dans un groupe apparemment en bonne santé. Si l'on admet que l'insuffisance en vitamine D peut induire une augmentation de la sécrétion de PTH, et que les concentrations sériques de PTH vont diminuer (se normaliser) lorsque ces patients reçoivent de la vitamine D (2), il est alors logique d'exclure les sujets avec insuffisance en vitamine D pour constituer une population de référence destinée à établir des données normatives pour les taux sérique de PTH. Ce point a été fortement recommandé dans les deux consensus les plus récents sur le diagnostic et le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique (HPTP) publiés en 2009 (3) et en 2014 (4). Cependant, comme l'insuffisance en vitamine D est généralement asymptomatique, l'exclusion d'une insuffisance en vitamine D dans ces groupes de référence nécessite de mesurer préalablement le niveau de 25OHD chez tous les sujets, une pratique qui complique grandement la mise en place de valeurs de référence et n'a pas été prise en compte dans la plupart des études précédentes qui ont fourni des valeurs de référence de PTH sérique pour différents dosages immunologiques (5-9). En faisant cela, cependant, nous avons démontré dans plusieurs études que l'exclusion des sujets déficients en 25OHD diminue la limite supérieure normale de PTH sérique de l'ordre de 20 à 35% selon l'essai considéré (1, 10-13).

Un point qui mérite réflexion est le seuil de 25OHD en dessous duquel la concentration peut être considérée comme «faible». En effet, au moins deux seuils de 25OHD, 20 et 30 ng/ml font l'objet d'un débat. Le seuil à 20 ng/ml est soutenu par l'Institut de Médecine (IOM) qui cible la population générale en bonne santé afin de définir les apports optimaux en vitamine D (14). Le seuil de 30 ng/ml est soutenu par l'Endocrine Society et est destiné à la prise en charge des patients (15). À notre avis, ce seuil de 30 ng/ml est celui qui doit être utilisé lors du recrutement de sujets non déficients en vitamine D pour établir les valeurs normales de PTH. Cela ne veut pas dire que nous pensons que tout le monde a besoin d'une concentration de 25OHD au-dessus de 30 ng/ml, mais plutôt que de nombreux rapports et méta-analyses ont conclu que la concentration de PTH peut encore être élevée chez certains sujets si leur concentration de 25OHD est inférieure à 28-32 ng/ml (14,16), et diminue lorsqu'on administre de la vitamine D à ces sujets (2,17).

Un autre point qui doit être pris en compte dans les critères d'inclusion pour établir des valeurs de référence de PTH est la fonction rénale. Il est généralement admis que la PTH peut augmenter chez certains patients lorsque le taux de filtration glomérulaire estimé (GFR) est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (18). Cette diminution du GFR peut être présente mais ignorée chez certains sujets apparemment en bonne santé, en particulier chez ceux âgés de plus de 60 ans. Dans un article récent (12), nous avons comparé la fourchette de référence de PTH fournies par les fabricants de 10 kits de PTH commerciaux à ceux obtenus dans un groupe apparemment en bonne santé de 240 sujets adultes (120 femmes, 120 hommes) avec une 25OHD concentration sérique > 30 ng/ml et une filtration glomérulaire > 60 ml/min/1,73 m² (MDRD). Comme le montre le **tableau 1** pour chacun des 10 kits de PTH, la valeur supérieure de l'intervalle de référence est inférieure à celle fournie par le fabricant. Il faut souligner que dans cette étude, ainsi que dans nos études précédentes sur le même sujet (1; 10-13), les échantillons de sang ont été obtenus le matin après une nuit de jeûne. Ce point est important puisque la limite supérieure de PTH dérivée de mesures chez des personnes en bonne santé mais non à jeun et sur une plus grande période de temps était plus élevée que dans nos études (19).

Une autre question concernant les valeurs de référence de PTH est de savoir si la population de référence devrait être stratifiée en fonction de divers facteurs tels que l'âge, le sexe, le statut ménopausique, l'indice de masse corporelle et la race. En effet, il a été rapporté par exemple que la PTH sérique est plus élevée chez les sujets de race noire que chez les sujets de race blanche (20), chez les personnes en surpoids par rapport aux personnes maigres (1), et chez les personnes âgées vs. les jeunes (21). Cependant, le taux de 25OHD est également généralement inférieur chez les sujets de race noire (20), les personnes en surpoids (1), et les personnes âgées (21), ce qui peut expliquer en partie les concentrations plus élevées de PTH dans ces catégories de sujets.

Tableau 1. Intervalles de références (ng/l) proposés par divers fabricants de kits de dosages de PTH comparés aux intervalles de références établis dans notre laboratoire avec les mêmes kits en utilisant un groupe de 240 sujets contrôles en bonne santé (120 hommes, 120 femmes) avec une concentration de 25-OH vitamine D >30 ng/ml et un taux de filtration glomérulaire (formule MDRD) > 60 ml/min/1,73 m². Pour toutes les méthodes de dosage, notre valeur limite supérieure de la normale est plus basse que celle donnée par la firme. La différence est parfois minime (Architect, Vitros), mais aussi parfois importante (Access 2). Le plus souvent, elle est de l'ordre de 25-30 %. La conclusion évidente est que, selon l'intervalle normal considéré, un sujet peut avoir une concentration de PTH normale (intervalle normal du fabricant) ou élevée (notre intervalle normal) et ce bien que la même méthode de dosage soit utilisée (10).

Type de dosage (fabricant)	Intervalle normal pour le fabricant	Notre intervalle normal
Dosages de 2^{ème} génération		
Architect® (Abbott)	15-68	16-65
Immulite® (Siemens)	12-65	0.5-50
Vitros® (Ortho-Clinical)	7.5-53	11-48
Liaison N-tact® (DiaSorin)	17.3-73	21-68
TiPTH® (Scantibodies)	14-66	8-50
Elecsys® (Roche Diagnostics)	15-65	14-50
DiaSorin® (DiaSorin)	13-54	7-36
Access 2® (Beckman-Coulter)	12-88	10-47
Dosages de 3^{ème} génération		
CA-PTH® (Scantibodies)	5-39	7-31
Liaison® 3ème G (DiaSorin)	5.5-38	5-26

Comme souligné ci-dessus, utiliser des valeurs de référence de PTH qui prennent en compte le statut en vitamine D va diminuer la limite supérieure de la normale par rapport à ce qui est généralement obtenu dans une population générale apparemment en bonne santé. La conséquence évidente est que des concentrations supérieures à la normale sont observées plus fréquemment en pratique clinique. D'une part, ceci permet d'améliorer la sensibilité diagnostique de la mesure de PTH chez des patients avec une HPTP ou une HPTS, mais, d'autre part, ceci peut réduire la spécificité du dosage (à savoir trouver une concentration «élevée» de PTH chez des patients sans sécrétion accrue de PTH). Cependant, dans une étude publiée il y a plus de 10 ans, nous avons montré que les valeurs de référence de PTH établies chez les sujets non-déficients en vitamine D n'induisaient pas de diminution de la spécificité du diagnostic, en montrant qu'il n'y avait pas plus de 3% de personnes avec PTH supérieure à la normale chez 360 patients ostéoporotiques consécutifs pour lesquels aucune raison n'avait été objectivée pour l'existence d'une hyperparathyroïdie après examen de leur dossier médical et évaluation biologique approfondie (22).

QUELS PARAMÈTRES BIOLOGIQUES DEVRAIENT ÊTRE INCLUS DANS UNE EXPLORATION DU MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE?

La réponse à cette question n'est pas simple. Les perturbations du métabolisme phospho-calcique sont potentiellement nombreuses et le défi est de déterminer un panel de paramètres biologiques capable de détecter un maximum d'anomalies à un coût minime. Une exploration de première ligne peut comprendre la calcémie, la phosphatémie, la PTH, et la 25OHD, la calciurie de 24 heures étant ajoutée chez les patients présentant des antécédents de lithiase urinaire. La mesure de la créatinine sérique et le calcul du GFR devraient être inclus systématiquement. Une exploration de «deuxième ligne» ne sera effectuée que si une anomalie est détectée dans l'exploration de première ligne (y compris une élévation isolée de la PTH), sans qu'il soit possible de proposer un diagnostic définitif. Dans ce cas, il est obligatoire pour une interprétation optimale des résultats de mesurer à nouveau les paramètres de première ligne. Les paramètres supplémentaires seront la calciurie de 24 heures, la phosphaturie et la créatininurie de 24h (ce qui

permet le calcul du rapport TmP/GFR (*cf. infra*), la phosphatase alcaline sérique, la TSH et le magnésium. Les apports alimentaires en calcium devraient idéalement être évalués. Le calcium ionisé, le taux de FGF23, et la (1,25)₂ vitamine D ou calcitriol sont des outils importants, mais leurs dosages sont difficiles à réaliser et doivent être réservés à des laboratoires spécialisés. Si nécessaire, une exploration plus poussée du métabolisme phosphocalcique devra être réalisée, de préférence dans une unité clinique spécialisée dans le métabolisme minéral osseux.

Le bilan phospho-calcique sera toujours réalisé le matin, après une nuit de jeûne, à l'exception d'une situation d'urgence (à savoir des symptômes aigus d'hyper- ou d'hypocalcémie). En effet, l'ingestion d'aliments qui contiennent des quantités importantes de calcium va augmenter la calcémie et diminuer la PTH. Le sel, les protéines ainsi que les glucides peuvent augmenter la calciurie. En outre, la calcémie, la PTH, et la phosphorémie subissent des variations circadiennes marquées. Les paragraphes suivants soulignent quelques points qui devraient être pris en compte lors de l'interprétation des paramètres biochimiques les plus courants.

La calcémie

La concentration en calcium sérique total est le paramètre principal. Elle correspond à la somme du calcium ionisé (environ 50%), du calcium complexé à différents anions (environ 5%), et du calcium lié aux protéines, essentiellement l'albumine (environ 45%). Seul le calcium ionisé (la fraction «active») est étroitement régulé. En cas d'hyper- ou d'hypoalbuminémie, des divergences entre la calcémie ionisée et la calcémie totale peuvent se produire et il est fréquent d'utiliser une formule pour corriger la calcémie totale en fonction de l'albuminémie (exemple : calcémie corrigée (mg/dl) = calcémie mesurée (mg/dl) + 0,8 x (4,0 – albumine sérique (g/dl)).

La concentration en calcium ionisé est cependant fortement influencée par le pH. Ainsi, l'affinité du calcium pour l'albumine augmente lorsque le pH augmente, et diminue lorsque le pH diminue. En assumant que les valeurs d'albumine et de calcium soient les mêmes, la calcémie ionisée sera plus faible en cas d'alcalose et plus importante en cas d'acidose. La calcémie ionisée au pH du patient est le «Gold Standard», mais sa mesure nécessite des conditions strictes dans la prise de l'échantillon (en évitant l'utilisation du garrot) et des précautions pré-analytiques particulières, en particulier le respect de l'anaérobiose. Il est possible d'obtenir du laboratoire une mesure de la calcémie ionisée à un pH ajusté de 7,40 (pH théorique). Toutefois, cette correction n'est pas valable dans le cas de troubles acido-basiques, comme par exemple chez les patients atteints de maladie rénale chronique (23). Cela dit, la calcémie ionisée reste le «Gold Standard» pour évaluer les troubles du métabolisme du calcium (24). En supposant que les conditions pré-analytiques et analytiques aient été adéquates, les patients avec un calcium ionisé faible ou élevé (même légèrement) doivent être considérés comme

étant hypo- et hypercalcémiques, respectivement. Par conséquent, ils ne correspondent pas à la situation examinée dans le présent article (= PTH augmentée de manière isolée), même si leur calcémie totale corrigée est normale.

La calciurie

La calciurie peut être mesurée sur une collecte urinaire de 24 heures (dans ce cas, elle représente l'absorption intestinale du calcium), ou sur la deuxième miction du matin obtenue après une nuit de jeûne (dans ce cas, elle est exprimée en pourcentage de la créatininurie et représente un indice de la résorption osseuse, le calcium mesuré ne pouvant provenir que de l'os). La calciurie de 24 heures est exprimée en mg/24 h ou mieux en mg/kg/24 heures. Les valeurs normales pour les hommes et les femmes sont < 4 mg/kg/24h. Il faut souligner que cette «norme» a été établie chez les sujets normaux dont l'apport en calcium était proche de 1000 mg/jour (25). En cas d'apport très faible en calcium alimentaire, une calciurie de 24 heures de 4 mg/kg/24 heures devrait être considérée comme une hypercalciurie franche. Il est donc important d'évaluer l'apport en calcium le jour de la collecte de 24 heures, ce qui est difficile en routine et rarement fait. Il est également intéressant de mesurer le sodium urinaire et l'urée. Un régime riche en sel ou en protéines peut augmenter la calciurie. Si l'on ajoute à ces points la difficulté d'obtenir une collecte urinaire de 24 heures fiable, il devient évident que l'interprétation de la calciurie n'est pas si facile.

La phosphatémie et la phosphaturie

Il faut éviter d'utiliser des échantillons de sang hémolysés pour la mesure de la phosphatémie en raison de la forte teneur en phosphate des globules rouges. Contrairement à la calcémie qui est stable tout au long de la vie, des valeurs de référence pour la phosphatémie (ou phosphorémie) varient avec l'âge (typiquement: 1,50-2,30 mmol/L chez les nouveau-nés de moins de un mois; 1,50-2,00 mmol/L de 1 mois à 2 ans; 1,40-1,70 mmol/L de 2 à 12 ans; 1,00-1,50 mmol/L de 12 à 16 ans et 0,80-1,40 mmol/L chez les adultes).

La phosphaturie devrait être mesurée en cas d'hypophosphatémie, afin de déterminer si cette anomalie est due à une fuite rénale ou à une autre cause. Dans cette situation, plutôt que la seule phosphaturie, il est recommandé de calculer le taux de réabsorption du phosphore (TRP) ou mieux le rapport TmP/GFR. Ainsi, chez un patient avec phosphore abaissé, un faible rapport TmP/GFR signe l'origine rénale de cette hypophosphatémie.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE ÉLEVATION ISOLÉE DE LA PTH

Comme indiqué ci-dessus, la limite supérieure des valeurs de référence de PTH dérivées d'individus normaux, non-déficients en vitamine D et avec une fonction rénale normale, est généralement plus faible que la limite

proposée par la plupart des laboratoires. L'utilisation des premières valeurs de référence peut donc induire une détection plus fréquente de taux élevés de PTH sérique alors que les patients sont normocalcémiques. Dans la plupart des cas, cette élévation est modérée et reflète une hyperparathyroïdie secondaire (HPTS). La première étape sera de rechercher les causes de cette HPTS. En fait, n'importe quel facteur entraînant une tendance à la diminution du calcium peut être responsable d'une augmentation de la sécrétion de PTH (les concentrations de celle-ci pouvant toutefois rester dans les normes).

Première étape dans la démarche diagnostique d'une augmentation de la PTH isolée: éliminer les causes d'HPTS

Une augmentation secondaire de la PTH (pour compenser une diminution de la calcémie) peut avoir de très nombreuses causes. Les plus courantes sont énumérées ci-dessous.

La déficience/l'insuffisance en vitamine D.

En théorie, la 25OH vitamine D a été mesurée dans l'exploration de première ligne. Si cela n'avait pas été le cas, alors elle doit être mesurée dans un deuxième temps. Pour exclure une insuffisance en vitamine D responsable d'une augmentation de la concentration de PTH, il faut que le taux de 25OHD soit au minimum au-dessus de 30 ng/ml (26). Si la concentration de 25OHD est inférieure à ce seuil, il est conseillé de substituer le patient avec des quantités importantes de vitamine D3 pendant une courte période et de tester ensuite à nouveau le statut en vitamine D et la PTH après cette période de réplétion. Il faut souligner que la normalisation de la concentration de PTH peut prendre un certain temps et que l'optimisation de l'apport en calcium est également indispensable.

Un apport en calcium insuffisant.

Il est important d'évaluer les apports en calcium au moyen d'un questionnaire alimentaire (beaucoup sont disponibles librement sur Internet) et de modifier éventuellement le régime alimentaire ou prescrire des suppléments de calcium en cas d'apport insuffisant.

Une malabsorption.

Ce groupe inclut parmi d'autres conditions la maladie coeliaque (il faut mesurer les anticorps anti-transglutaminase), la mucoviscidose, une maladie intestinale inflammatoire, et la chirurgie bariatrique malabsorptive (bypass).

Une insuffisance rénale.

Dès que le GFR diminue en dessous de 60 ml/min/1,73 m², la PTH peut augmenter chez certains patients (et ceci bien avant une augmentation de la phosphorémie ou une diminution de la calcémie) (27).

Une hypomagnésémie.

Alors que l'hypomagnésémie peut être responsable d'une hypoparathyroïdie transitoire, elle est également capable d'induire une résistance à la PTH chez certains patients (la phosphorémie est généralement normale haute dans ces cas) (28).

Une pseudohypoparathyroïdie.

Alors que la calcémie est généralement abaissée et la phosphorémie généralement élevée chez les patients atteints de pseudohypoparathyroïdie, ils peuvent être normaux (calcémie normale basse et phosphorémie normale haute) chez certains patients qui n'ont alors comme anomalie biologique qu'un taux de PTH élevé, signant une résistance à l'action de cette hormone (29).

Le « Hungry bone syndrome ».

C'est une situation fréquente après chirurgie parathyroïdienne ou thyroïdienne qui se résout habituellement avec des doses élevées de calcium et de vitamine D prescrites durant une courte période.

Des médicaments pouvant induire une augmentation de la PTH.

En plus des sels de lithium qui peuvent augmenter la PTH en créant une diminution de la sensibilité du senseur au calcium, tous les médicaments anti-résorption osseuse peuvent également induire une augmentation de la sécrétion de PTH en raison d'une diminution du flux de calcium de l'os vers le plasma. Les médicaments les plus puissants contre la résorption osseuse (AC anti-RANK ligand, bisphosphonates) sont plus susceptibles de le faire, mais des médicaments moins puissants tels que le raloxifène pourraient également produire cet effet chez de rares patients. Il est donc important, chez les patients avec des fractures et/ou une densité minérale osseuse basse, d'exclure une cause secondaire d'ostéoporose et de prescrire une exploration biologique avant le début d'un traitement inhibiteur de la résorption. Il est également important de souligner que les bisphosphonates ont des effets rémanents marqués, qui peuvent durer pendant une longue période après la fin du traitement. En d'autres termes, une PTH modérément augmentée chez un patient qui a arrêté un traitement par bisphosphonates depuis quelques semaines (voire quelques mois) peut être expliquée par l'effet à long terme du médicament.

Une hypercalciurie due à une fuite rénale de calcium.

De nombreuses anomalies tubulaires peuvent causer une hypercalciurie par un défaut de la réabsorption rénale du calcium et ainsi induire une tendance à l'hypocalcémie, qui, invariablement, sera compensée par une augmentation de la PTH. Cette situation, d'abord nommé hypercalciurie «rénale», peut être causée par des médicaments tels que les diurétiques de l'anse, une consommation excessive de

sel, un excès de la consommation de thé ou de café, par des défauts génétiques (de nombreuses mutations de gènes tels que la paracelline 1, CLCN5, TRPV5, OCRL1, NPT2c, NKCC2, ROMK1,... ont été identifiées comme pouvant donner une hypercalciurie, souvent associée à diverses autres anomalies complexes), ou peut être «idiopathique». Les diurétiques thiazidiques sont souvent efficaces dans la réduction ou même la normalisation de la calciurie.

Les causes rares de (possible) HPTS, telles que la maladie de Paget, l'hypothyroïdie sévère, ... devraient également être exclues.

Deuxième étape dans la démarche diagnostique d'une augmentation de la PTH isolée: Si aucune cause d'HPTS n'a été identifiée et que la calcémie est dans la moitié supérieure des valeurs normales, le diagnostic d'hyperparathyroïdie normocalcémique doit être suspecté

Outre la présentation classique avec hypercalcémie, l'hyperparathyroïdie (HPT) normocalcémique (calcémie totale et ionisée normales) est une variante reconnue de l'HPT primaire (HPTP) (30). Deux théories différentes ont été proposées pour expliquer la normocalcémie dans cette situation. Lowe *et al* ont émis l'hypothèse que ces patients présentent une phase initiale de la maladie et ne sont pas encore hypercalcémiques (31). Maruani *et al*, dans une étude élégante, ont démontré qu'une proportion importante des patients atteints d'HPTP normocalcémique présentent une résistance des organes cibles aux effets hypercalcémisants de la PTH (32). Depuis ces premières publications, plusieurs rapports ont décrit ce phénotype (33) et une étude récente a même suggéré qu'il pourrait être beaucoup plus fréquent que pensé initialement, même si toutes les causes d'HPTS ont été soigneusement exclues (34). Dans les dernières recommandations sur le diagnostic et le traitement des HPTP asymptomatiques, il est recommandé de surveiller les patients atteints d'HPTP normocalcémique de la même manière que les patients avec hypercalcémie, et donc de proposer la chirurgie parathyroïdienne à ceux qui présentent un ou plusieurs critères de parathyroïdectomie (4). Nous sommes d'accord avec cette recommandation d'autant plus que nous avons récemment montré que les patients souffrant d'HPTP normocalcémique et d'ostéoporose voyaient leur densité minérale osseuse augmenter au cours de l'année suivant la parathyroïdectomie dans la même mesure que les patients avec HPTP et hypercalcémie (35).

Cependant, le diagnostic définitif d'HPTP normocalcémique est difficile. L'évaluation du calcium ionisé est importante car il est fréquent de trouver une calcémie ionisée légèrement élevée chez un patient avec une calcémie totale normale et un niveau élevé de PTH (24). Dans ce cas, le patient peut être classé comme ayant une HPTP hypercalcémique, et ne correspond donc plus aux sujets dont il est question dans le présent article. Une attention particulière doit être portée aux patients avec une calcémie normale, une PTH élevée, et une calciurie augmentée. Dans cette situation, nous proposons généralement un test de

provocation par thiazide dans le but de différencier une HPTP normocalcémique et une HPTS secondaire à une fuite rénale de calcium. Ce test est décrit en détail dans la référence (36). Après deux semaines de traitement thiazidique (50 mg de chlorthalidone/jour), une nouvelle série de tests de laboratoire est effectuée. Si l'hypercalciurie initiale était due à une fuite rénale de calcium, la calciurie et la PTH seront considérablement réduites (et souvent normalisées) sans hypercalcémie. Si l'hypercalciurie initiale était due à une HPTP normocalcémique, l'hypercalcémie est généralement révélée par le test, avec seulement une diminution modérée de la concentration de PTH qui demeure généralement élevée. Il faut noter que la consommation de sel doit être strictement limitée au cours de la période de traitement thiazidique pour que le test soit valide.

Dans les autres situations de PTH élevée et calcémie normale, et après exclusion des causes d'HPTS (ou si le test au thiazide n'a pas permis de tirer une conclusion définitive), un test de charge en calcium doit être effectué. Le but de ce test est d'amener la calcémie (de préférence ionisée) nettement au-dessus de la limite supérieure de la normale, et d'évaluer la façon dont la sécrétion de PTH est inhibée. Dans notre pratique, nous effectuons un test oral de charge en calcium avec 1 gr calcium élémentaire (plusieurs protocoles ont été publiés (32, 37-41) et nous mesurons le calcium sérique total et ionisé ainsi que la PTH deux ou 3 heures plus tard. Si le sérum calcium ionisé n'a pas atteint la concentration cible (de 1,35 à 1,40 mmol/L au moins), nous procédons à une perfusion iv lente de calcium (2 mg/kg de calcium élémentaire) et nous mesurons à nouveau calcium et PTH (35). Il faut souligner que, même en cas d'HPTP franche, la PTH peut diminuer de façon significative au cours du test de charge de calcium. Cependant, dans ces cas, la PTH sérique n'est pas assez inhibée et reste supérieure à la médiane des valeurs de référence. Une limite à l'interprétation de ce test est l'existence d'une zone grise, certains patients réduisant leur PTH de manière significative, mais pas assez pour exclure définitivement une HPTP (à savoir entre la valeur normale inférieure et la médiane).

Il faut aussi noter qu'il n'y a pas de valeurs de référence publiées de PTH qui soient adaptées aux différents niveaux d'hypercalcémie. Au lieu d'utiliser des valeurs de référence «statiques» pour la PTH sérique, établies comme décrit dans le premier paragraphe du présent article, un autre mode de calcul a été proposé par Lepage *et al* (42). Ces auteurs ont déterminé des intervalles «dynamiques» de référence de PTH obtenus chez des sujets normaux chez lesquels le calcium sérique a été profondément modifié, soit diminué (par perfusion de Na₂-EDTA) ou augmenté (par perfusion de CaCl₂). Ces valeurs de référence «dynamiques» pourraient améliorer de façon significative la sensibilité diagnostique de la mesure de la PTH en optimisant l'évaluation de l'adéquation entre la PTH sérique et les concentrations de calcium. Une autre façon d'améliorer la performance diagnostique du test de charge de calcium serait d'établir les variations de la PTH en fonction de la calcémie ionisée dans un grand groupe de sujets sains chez qui un test de charge

de calcium est effectué, soit par voie orale ou par voie iv. Certaines études antérieures ont inclus un groupe témoin qui a reçu une charge orale de calcium, mais, malheureusement, ces groupes étaient de petite taille avec la calcémie ionisée pas toujours franchement élevée au cours du test (39-41). Enfin, il convient de garder à l'esprit qu'il y a une énorme variabilité inter-méthodes dans les résultats des dosages de PTH (12), de sorte que ces études devraient être reproduites en utilisant divers kits de PTH.

CONCLUSIONS

Chez les patients normocalcémiques avec fractures de fragilité, une densité minérale osseuse basse, des calculs rénaux ou une néphrocalcinose, la recherche d'une étiologie responsable d'une PTH augmentée de manière isolée est utile. Elle nécessite d'écarter les différentes causes d'HPTS et, si aucune n'est détectée, d'effectuer

un test de charge en calcium pour diagnostiquer une HPTP normocalcémique. Il est important de souligner que, si une carence en vitamine D est détectée au cours de la « première ligne » d'évaluation biologique chez un patient normocalcémique avec PTH élevée, les mesures de calcémie, phosphorémie et PTH doivent être répétées après correction du déficit en vitamine D, car une autre cause d'HPTS peut ainsi être diagnostiquée (la PTH reste élevée) ou une HPTP peut être révélée (le patient devient hypercalcémique). Comme de nombreux patients atteints d'une HPTS ou d'une PHPT normocalcémique peuvent aussi être hypophosphatémiques, la démarche diagnostique proposée ci-dessus vaut également pour tout patient normocalcémique hypophosphatémique avec une PTH élevée, avant d'envisager un diagnostic de diabète phosphaté.

La **Figure 1** est un algorithme de diagnostic proposé pour l'approche diagnostique d'un patient avec concentration de PTH élevée de manière isolée.

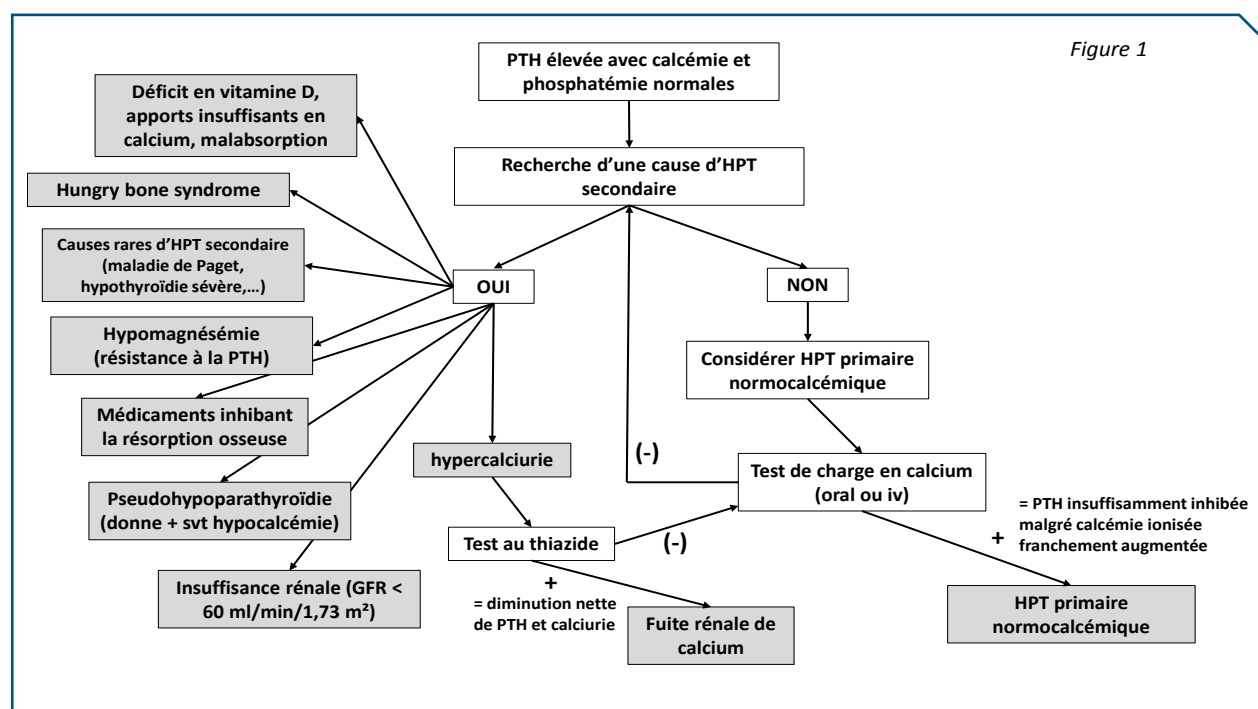


Figure 1. Algorithme de diagnostic proposé pour l'exploration d'un sujet avec concentration de PTH augmentée de manière isolée. Les rectangles grisés représentent les diagnostics possibles. Les rectangles blancs contiennent les étapes intermédiaires.



CODAGE AUTOMATIQUE

CONNEXION NFC

CORRECTION Vs
HÉMATOCRITE

CORRECTION Vs t°

INDICATION HYPO - HYPER
RÉGLABLE

CONFORM NEW ISO 2013

*Technologie de pointe
à l'intérieur ...*

*design d'exception
à l'extérieur !*



ÉJECTION STRIP

RÉTRO ÉCLAIRAGE

LARGE ÉCRAN

STRIP GRAND FORMAT

COMPACT



// Fiabilité, connectivité, design, ...

Le nouveau glucosemètre de Menarini Diagnostics

NovoRapid®

(insuline asparte)

“ Je suis très active, j'ai besoin d'une insuline rapide qui suit mon rythme. ”

NovoRapid® est...

FAIT POUR moi

Un contrôle au quotidien

NovoRapid® répond
aux besoins de différents
profils de patients diabétiques

Les patients sont des modèles et les données peuvent ne pas être représentatives de l'expérience réelle.



NovoRapid® 100 unités/ml, solution injectable **NovoRapid® Penfill® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli **Composition** : insuline asparte 100 unités/ml (ADNr). 1 flacon contient 10 ml, 1 cartouche ou 1 stylo prérempli contient 3 ml. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, incolore et aqueuse. **Indication** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe ou être administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. **Populations particulières** : **Sujets âgés (> 65 ans)** : NovoRapid peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés. **Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques** : Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques. **Population pédiatrique** : Chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans et plus, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas. La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **En remplacement d'autres insulines** : Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire. NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10-20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines. **Mode d'administration** : NovoRapid est un analogue de l'insuline d'action rapide. NovoRapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de NovoRapid reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas. **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. Le flacon de NovoRapid est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid Penfill est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid FlexPen a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre

insuline. Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe. **Voie intraveineuse** : Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. **Contre-indications** : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine). **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipodystrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions, réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement menacer le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM** : EU/1/99/119/001 (flacon), EU/1/99/119/003 (Penfill), EU/1/99/119/009 (FlexPen). **Date de mise à jour du texte** : 01/2015.

NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Direction de la Santé
<http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html>.

changing
diabetes®

novonordisk.be

Customer Service
02 556 06 07
FAX 02 556 06 06
info.nnbelux@novonordisk.com


novo nordisk®

RÉFÉRENCES

1. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kess-Guyot E *et al.* Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1196-1203.
2. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatrics* 2009; 48: 160-166.
3. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA *et al.* Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-350.
4. Bilezikian J, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelman R, Marcocci C *et al.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-3569.
5. Nussbaum S, Zahradnik R, Lavigne J, Brennan G, Nozawa-Ung K, Kim L *et al.* Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364-1367.
6. Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, Flentje D, Fischer S, Göhring U *et al.* Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a mid-region assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 353-360.
7. Endres D, Villanueva R, Sharp Jr C, Singer F. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem* 1991; 37: 162-168.
8. Ratcliffe W, Heath D, Ryan M, Jones S. Performance and diagnostic application of a two-site immunometric assay for parathyrin in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 1957-1961.
9. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John M, Rao S, Schmidt-Gayk H *et al.* Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implication for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-614.
10. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F *et al.* Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-3090.
11. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier A. Assay-specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem* 2005; 51: 395-400.
12. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert AC, Carlisi A, Chapelle JP, Souberbielle JC. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1950-1956.
13. Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of school children in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1493-1502.
14. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP *et al.* Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams S, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58.
16. Aloia JF, Talwar S, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 602-609.
17. Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D *et al.* Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D3 supplementation load in Japanese patients. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 103-110.
18. KDIGO C-M, Work Group KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130.
19. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorf L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2011; 74: 37-43.
20. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary JR. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985; 76: 470-473.
21. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljam P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid hormone in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.
22. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3501-3504.
23. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP *et al.* Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1592-1598.
24. Ong G, Walsh J, Stuckey B, Brown SJ, Rossi E, Ng JL *et al.* The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3138-3145.
25. Heaney RP, Recker R, Ryan R. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. *Osteoporos Int* 1999; 9: 13-18.
26. Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle JP *et al.* Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut-offs. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1047-1051.
27. KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 79: S1-S130.
28. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 752-755.

RÉFÉRENCES

29. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3020-3030.
30. Cusano N, Silverberg S, Bilezikian J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry*. 2013; 16: 33-39.
31. Lowe H, McMahon DJ, Rubin M, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-3005.
32. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4641-4648.
33. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Munoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine* 2012; 42: 764-766.
34. Cusano N, Maalouf N, Wang P, Zhang C, Cremers S, Haney E *et al.* Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based non-referral populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013
35. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E *et al.* Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3213-3220.
36. Eisner B, Ahn J, Stoller M. Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the "thiazide challenge". *J Endocrinology* 2009; 23: 191-192.
37. Bevilacqua M, Dominguez L, Righini V, Valdes V, Vago T, Leopaldi E *et al.* Dissimilar PTH, gastrin and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 406-412.
38. Gomes SA, Lage A, Lazareti-Castro M, Vieira JGH, Heilberg LP. Response to an oral calcium load in nephrolithiasis patients with fluctuating parathyroid hormone and ionized calcium levels. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1379-1388.
39. Monchik JM, Lamberton RP, Roth U. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1992; 112: 1103-1109.
40. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A. Oral calcium load test: diagnostic and physiologic complications in hyperparathyroidism. *Surgery* 1990; 108: 1026-1031.
41. Cadiot G, Houillier P, Alouch A, Paillard M, Mignon M. Oral calcium tolerance test in the early diagnosis of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1996; 39: 273-278
42. Lepage R, Whittom S, Bertrand S, Bahsali G, D'Amour P. Superiority of dynamic over static reference intervals for intact, mid-molecule, and C-terminal parathyrin in evaluating calcemic disorders. *Clin Chem* 1992; 38: 2129-2135.

Correspondance

Pr. JEAN-CLAUDE SOUBERBIELLE

Hôpital Necker-Enfants malades
Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles
149 rue de Sèvres, 75015, Paris, France
Jean-claude.souberbielle@nck.aphp.fr