
UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE 2022

N° 269

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S. Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

PAR

GUILLAUME NARS
Né le 08/07/1981 à TARBES

**Intérêt du cinacalcet dans la prise en charge de l'hypercalcémie sévère en
préopératoire dans les hyperparathyroïdies primaires**

Présidente de thèse : Madame la Professeure Nathalie JEANDIDIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibault BAHOUAGNE

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUCAS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séjamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de HautePierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HautePierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de HautePierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de HautePierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRODER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0180	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pr RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL) / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

Table des matières

Introduction	17
Épidémiologie	17
Étiologie	17
Physiopathologie	21
Diagnostic.....	24
Complications.....	28
Traitement	33
Matériel et Méthode	39
Résultats	40
Discussion	44
Conclusion.....	51
Bibliographie	53

Liste des Tableaux et Figures

FIGURE 1. SCHEMA DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE. ADAPTE DE [53].....	23
FIGURE 2. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ET DEPISTAGE GENETIQUE DANS L'PHPT. ADAPTE DE [52]	27
FIGURE 3. CALCEMIE CORRIGEE AU DIAGNOSTIC ET EN PREOPERATOIRE DANS LES GROUPES AYANT REÇU ET N'AYANT PAS REÇU DE CINACALCET	46
FIGURE 4. PTH AU DAIGNOSTIC ET EN PREOPERATOIRE DANS LES GROUPES AYANT REÇU ET N'AYANT PAS REÇU DE CINACALCET.....	47
FIGURE 5. SYMPTOMES, MODIFICATIONS ECG ET HOSPITALISATION DANS LES GROUPES TRAITES ET NON-TRAITES PAR CINACALCET.....	48
FIGURE 6. DIFFERENCE ENTRE LES CALCEMIES ET LES PTH AU DIAGNOSTIC ET EN PREOPERATOIRE SELON L'USAGE DU CINACALCET	49
FIGURE 7. DIFFERENCE ENTRE LES CALCEMIES AU DIAGNOSTIC ET EN PREOPERATOIRE SELON LA POSOLOGIE DE CINACALCET UTILISEE.....	50
TABLEAU 1. ANOMALIES GENETIQUES RETROUVEES DANS LES FORMES FAMILIALES D'PHPT ET DE FHH. ADAPTE DE [52].....	21
TABLEAU 2. ETIOLOGIES DE HYPERPARATHYROÏDIES SECONDAIRES. ADAPTE DE [73].....	25
TABLEAU 3. PARAMETRES PHOSPHOCALCIQUES AU COURS DE HYPERPARATHYROÏDIES. ADAPTE DE [81], [82]....	26
TABLEAU 4. THERAPEUTIQUES DE L'HYPERCALCEMIE AIGUE. ADAPTE DE [101]	29
TABLEAU 5. INDICATION A UNE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'PHPT ASYMPTOMATIQUE. ADAPTE DE [131].....	35
TABLEAU 6. RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE MEDICALE DES PATIENTS PRESENTANT UNE PHPT. ADAPTE DE [131]	35
TABLEAU 7. COMPOSITION EN CALCIUM DE DIFFERENTES EAUX MINERALES.....	36
TABLEAU 8. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE PHPT.....	41
TABLEAU 9. THERAPEUTIQUES UTILISEES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCALCEMIE	42
TABLEAU 10. VALEUR ET VARIATION DE LA CALCEMIE CORRIGEE ET DE LA PTH AU COURS DU SUIVI.....	43
TABLEAU 11. CALCEMIE ET VARIATION SELON LA POSOLOGIE DU CINACALCET	44
TABLEAU 12. COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES.....	44
TABLEAU 13. ESSAI DU CINACALCET DANS L'PHPT (NS, NON-SIGNIFICATIF). ADAPTE DE [163].....	50

Abréviations utilisées :

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: 1,25-dihydroxyvitamine D₃

4DCT : Scanner 4 Phases

$25(\text{OH})\text{D}_3$: 25-hydroxyvitamine D₃

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CaSR : Récepteur Sensible au Calcium

D₃ : Vitamine D₃

ECG : Électrocardiogramme

EMA : European Medical Agency

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HPT-JT : Hyperparathyroïdie Primaire – Jaw Tumor

FIPHPT : Hyperparathyroïdie Primaire Familiale Isolée

FHH1 : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale 1

FHH2 : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale 2

FHH3 : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale 3

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple 1

NEM2A : Néoplasie Endocrinienne Multiple 2A

NEM4 : Néoplasie Endocrinienne Multiple 4

NSPHPT : Hyperparathyroïdie Primaire Néonatale Sévère

NPHPT : Hyperparathyroïdie Primaire Normocalcémique

PHPT : Hyperparathyroïdie Primaire

PTH : Parathormone

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

SMR : Service Médical Rendu

Introduction

Les hyperparathyroïdies sont caractérisées par une élévation de la parathormone. Plusieurs conditions physiologiques peuvent aboutir à une élévation de cette hormone telle que l'hypocalcémie. Toutefois, il arrive que l'élévation de la parathormone se fasse de manière inappropriée par rapport à la calcémie aboutissant à une inadéquation entre ces deux paramètres. Cette inadéquation se manifeste alors par une parathormone normale ou augmentée en présence d'une hypercalcémie ou encore par une parathormone augmentée en l'absence d'hypocalcémie. L'étiologie la plus fréquente de cette anomalie du métabolisme phosphocalcique correspond à l'hyperparathyroïdie primaire (PHPT). Ce trouble endocrinien résulte d'une autonomisation de la sécrétion de parathormone d'une ou plusieurs glandes parathyroïdiennes.

Épidémiologie

L'incidence de l'PHPT est estimée entre 17 à 48 cas pour 100 000 personne-année chez les femmes et 7 à 21 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes [1]. Ainsi on retrouve une incidence plus élevée chez les femmes que chez les hommes avec un ratio moyen de 2,7. L'incidence varie également en fonction de l'âge [2]. Alors que l'incidence chez les moins de 50 ans est similaire entre les sexes (12 à 24 cas pour 100 000 personnes-années), elle augmente avec l'âge et une différence apparaît selon le sexe. Ainsi dans la tranche d'âge des 70 – 79 ans, l'incidence est de 196 cas pour 100 000 personne-année chez les femmes et de 94 cas pour 100 000 personne-année chez les hommes [1].

Étiologie

Décrite en 1925 à partir des complications osseuses qu'elle entraîne, telle que l'ostéofibrose kystique, l'PHPT était autrefois diagnostiquée au stade des complications [3], [4]. La possibilité de mesurer la calcémie en routine à partir des années 1970 a permis un diagnostic plus précoce à un stade encore asymptomatique de la maladie [5], [6]. Ainsi, l'PHPT est devenue un diagnostic souvent fortuit à l'occasion d'un bilan biologique de routine incluant une calcémie [6].

Dans 80% des cas, l'PHPT est causée par un adénome parathyroïdien solitaire. L'hyperplasie des parathyroïdes est responsable de 10 à 15% des cas alors que des adénomes multiples synchrones sont retrouvés dans 5% des cas et les carcinomes parathyroïdiens dans moins de 1% des cas [7], [8]. Classiquement, on retrouve dans les adénomes parathyroïdiens une prolifération monoclonale ainsi

qu'une altération de la sensibilité au calcium des cellules parathyroïdiennes, alors que l'hyperplasie correspond à une augmentation polyclonale du nombre des cellules parathyroïdiennes avec une sensibilité au calcium conservée [9]–[11].

Les atteintes glandulaires uniques des PHPT sont le plus souvent le fait d'adénomes parathyroïdiens sporadiques. Elles peuvent néanmoins être aussi le fait d'PHPT héréditaire avec une apparition séquentielle des lésions parathyroïdiennes au cours de l'histoire de la maladie [12]. Au plan macroscopique, alors qu'une glande parathyroïdienne normale présente une taille moyenne de 6 – 8 mm et un poids moyen de 40 – 60 mg, les adénomes parathyroïdiens se présentent comme des lésions ayant une taille et un poids anormalement élevé allant de 100 mg à plus de 1000 mg [13]–[15]. Au niveau histologique les adénomes parathyroïdiens présentent une bordure atrophique hypocellulaire permettant un diagnostic fiable d'adénome parathyroïdien [16]. Néanmoins, l'absence d'halo hypocellulaire ne permet pas de conclure à une hyperplasie et d'exclure formellement un adénome parathyroïdien. En raison de la difficulté à différencier adénome et hyperplasie, le but principal de l'examen extemporané est de valider la présence de tissu parathyroïdien sur la pièce opératoire plus que de conclure sur la nature de la lésion [17]. La distinction entre les adénomes responsables d'atteinte uniglandulaire et les hyperplasies responsables d'atteinte pluriglandulaire en per-opératoire est faite sur le dosage rapide de la parathormone (PTH), une réduction de > 50 % à 10 minutes après l'exérèse permettant de conclure en l'ablation de la lésion responsable de l'hyperparathyroïdie [18], [19]. Habituellement, l'index de prolifération de la plupart des adénomes est bas avec un Ki67 < 5% et une composition majoritaire de cellules principales parathyroïdiennes associées à des cellules oncocytaires transitionnelles et des cellules oncocytaires [13], [16], [20].

Les hyperplasies des PHPT sont sporadiques dans 75% des cas et héréditaire dans 25% des cas [16]. Au niveau histologique, on retrouve le plus souvent une prédominance des cellules principales parathyroïdiennes, les hyperplasies à cellules claires étant plus rares [21]. La présence de remaniements cystiques et fibreux ainsi que de dépôts d'hémosidérine est retrouvée dans les hyperplasies évoluées chroniques [15]. Les données moléculaires suggèrent que les hyperplasies nodulaires correspondent à l'apparition d'une prolifération clonale à rapprocher des proliférations monoclonales retrouvées dans

les adénomes parathyroïdiens [13]. Ainsi les rares cas d'adénome parathyroïdiens doubles seraient la manifestation d'hyperplasie asymétrique. Les hyperparathyroïdies associées aux néoplasies endocriniennes multiples de type 1 sont une bonne illustration de ce phénomène avec l'apparition de proliférations clonales distinctes classées comme des hyperplasies nodulaires [22]. Le terme de « maladie nodulaire parathyroïdienne » semble ainsi plus approprié, reflétant mieux les mécanismes moléculaires conduisant à une atteinte multi-glandulaire par apparition de proliférations clonales au sein d'un tissu présentant une hyperplasie polyclonale diffuse [12].

Enfin les carcinomes parathyroïdiens se traduisent par des atteintes glandulaires uniques pouvant être associées à des localisations secondaires. Ces lésions tendent à être plus grandes que les adénomes parathyroïdiens, avec un diamètre moyen de 34 mm et un poids moyen de 19 g, et sont souvent adhérentes aux structures avoisinantes et à la thyroïde [23], [24]. Au niveau histologique, on peut observer des invasions vasculaires et périnerveuses ainsi que des tissus adjacents voir la présence de métastases à distance [25], [26]. Il est important de noter que les atypies cellulaires, l'augmentation du nombre de mitoses ou encore la présence de nécrose ne permet pas de distinguer entre les carcinomes et les adénomes parathyroïdiens, ces anomalies étant également retrouvées dans ce second type de lésion [15]. La différenciation entre adénome et carcinome parathyroïdien reste par conséquent difficile à établir sur l'histologie seule [27]. Ainsi la qualification d'« adénome atypique » désigne des lésions présentant des caractéristiques histologiques retrouvées dans les carcinomes parathyroïdiens mais dont les caractères permettant de poser le diagnostic de malignité, tels que les invasions vasculaires, périnerveuses et des tissus adjacents voir la présence de métastases, sont manquants [23], [28]. L'utilisation de biomarqueurs auxiliaires, comme la perte d'expression de protéines telles que Rb, Bcl-2a, p27, mdm2, APC et la parafibromine ou la surexpression de protéines telles que p53 et la galectin-3, sont en faveur d'une malignité d'une lésion présentant des atypies histologiques [12], [29]. L'immunohistochimie de la parafibromine est ainsi particulièrement utile pour différencier les adénomes où est retrouvée une expression au niveau nucléaire et nucléolaire de la parafibromine, des carcinomes présentant le plus souvent une perte de l'expression de la parafibromine au niveau nucléaire et nucléolaire [30], [31]. Le gène *HRPT2/CDC73* code pour la parafibromine qui joue un rôle clef de

gène suppresseur de tumeur en interagissant avec le « polymerase associated facteur 1 », PAF1, intervenant dans les processus de régulation épigénétique via la méthylation et l'ubiquitination des histones et régulant ainsi la transcription, l'apoptose et l'inhibition de la signalisation des cyclines [32]. L'inactivation de *HRPT2/CDC73* est associée au syndrome « hyperparathyroïdie primaire – jaw tumor », HPT-JT, caractérisé par une hyperparathyroïdie primaire et des lésions osseuses fibreuses de la mandibule [33]. Dix à vingt pourcents de ces lésions vont progresser vers un carcinome parathyroïdien par une inactivation des 2 allèles de *HRPT2/CDC73* et une perte complète de l'expression de la parafibromine [34].

L'hyperparathyroïdie secondaire correspond à une hypersécrétion de PTH en réponse à un stimulus chronique telle qu'une hypocalcémie. Elle se traduit par une atteinte multi-glandulaire avec une hyperplasie diffuse du tissu parathyroïdien [16]. Comme indiqué, ces hyperplasies correspondent à une prolifération polyclonale avec une sensibilité conservée des cellules parathyroïdiennes à la calcémie. Il est néanmoins important de noter qu'une prolifération monoclonale peut-être retrouvée dans un nombre substantiel d'hyperplasies parathyroïdiennes secondaires à une insuffisance rénale chronique [35]. Si au départ les cellules parathyroïdiennes principales sont prédominantes, on observe un remplacement progressif de ces cellules par des cellules oncocytaires [15]. Cette progression d'une prolifération polyclonale vers une prolifération monoclonale est associée à une autonomisation de la sécrétion de PTH et l'apparition d'une hyperparathyroïdie tertiaire [36].

Si l'étiologie des PHPT sporadiques est inconnue, l'irradiation cervicale ainsi que l'utilisation chronique de lithium sont des facteurs de risque associés au développement d'une hyperparathyroïdie [37]–[39]. Les analyses génétiques réalisées sur des adénomes parathyroïdiens sporadiques ont néanmoins retrouvé de fréquentes mutations somatiques intéressant particulièrement le gène *MEN1* [40].

Au contraire, dans les formes familiales qui représentent 5 à 10 % des cas, plusieurs gènes ont été identifiés (Tableau 1) [41]. Ainsi, le gène *MEN1* code pour la protéine de la ménine, protéine nucléaire impliquée dans la régulation de la transcription ainsi que la régulation de la chromatine, et est associé à la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) [42]. Le gène *CDKN1B* code pour la protéine p27(Kip1), protéine inhibitrice de thyrosine-kinase dépendante des cyclines, et est associé à la Néoplasie

Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4) [43]. Le gène *RET* code pour un récepteur transmembranaire thyrosine-kinase, et est associé à la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2A (NEM2A) [44]–[46]. Le gène *HRPT2* encore appelé *CDC73* code pour la parafibromine, une protéine impliquée dans la transcription, et est associé au syndrome HPT-JT [32], [33]. Des mutations peuvent également toucher les gènes *CDKN1A*, *CDKN2B* et *CDKN2C* codant pour des protéines inhibitrices de kinases dépendantes des cyclines, ainsi que *MEN1*, *HRPT2/CDC73* et le gène *CASR* codant pour le Récepteur Sensible au Calcium (CaSR) et être responsable de formes familiales isolées d’hyperparathyroïdie primaire (FIPHPT) [47]. Enfin, on retrouve dans les hypercalcémies hypocalciuries familiales (FHH), le gène *CASR* associé aux hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 1 (FHH1), le gène *GNA11* codant pour la sous-unité alpha d’une protéine G et associé aux hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 2 (FHH2) et enfin le gène *AP2S1* codant pour une sous-unité d’une protéine adaptatrice impliquée dans l’endocytose et associé aux hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 3 (FHH3) [48]–[51]. Les atteintes homozygotes du gène *CASR* se traduisent par une Hyperparathyroïdie Primaire Néonatale Sévère (NSPHPT).

Pathologie	Gène (Protéine)	Chromosome
NEM1	MEN1 (Ménine)	11q13
NEM4	CDKN1B (p27, KIP1)	10q11.2
NEM2	RET (Ret)	12p13
HPT-JT	HRPT2/CDC73 (Parafibromine)	1q31.2
FIPHPT	MEN1 (Ménine), HRPT2/CDC73 (Parafibromine), CASR (CaSR), CDKN1A (p21), CDKN2B (p15), CDKN2C (p18)	11q13, 1q31.2, 3q21.1, 6p21.2, 9p21, 1p32
FHH1	CASR (CaSR)	3q21.1
FHH2	GNA11	19p13
FHH3	AP2S1	19p13.2-q13.3

Tableau 1. Anomalies génétiques retrouvées dans les formes familiales d’PHPT et de FHH. Adapté de [52]

Physiopathologie

Le calcium assure de nombreuses fonctions aussi bien au niveau du compartiment intra-cellulaire qu’extra-cellulaire. Sa concentration est donc finement régulée (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) [53]. Le récepteur CaSR joue un rôle central dans cette régulation [54], [55]. CaSR est retrouvé exprimé dans les tissus participant à l’homéostasie du calcium comme les cellules parathyroïdiennes, les cellules C thyroïdiennes ainsi que les cellules rénales, osseuses et intestinales [55]–[59].

Découverte en 1925, la PTH est une hormone sécrétée par les parathyroïdes [60], [61]. Elle est sécrétée en réponse à une hypocalcémie et au contraire freinée en cas d'hypercalcémie ainsi que par la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (^{1,25}(OH)₂D₃). La PTH stimule la réabsorption de calcium au niveau du tube contourné distal ainsi que la production de ^{1,25}(OH)₂D₃ au niveau du tube contourné proximal et la libération de calcium au niveau osseux [62].

La vitamine D₃ (D₃) est pour une part synthétisée au niveau de la peau par irradiation du 7-déhydrocholestérol par les rayons ultraviolets et pour une autre part absorbée au niveau intestinal [63]. Elle subit ensuite une hydroxylation en position 25 au niveau hépatique pour donner la 25-hydroxyvitamine D₃ (²⁵(OH)D₃) avant de subir une hydroxylation en position 1 au niveau rénal. Cette dernière étape est l'objet d'une régulation avec une stimulation sous l'effet de la PTH, l'hypocalcémie et l'hypophosphorémie et une inhibition sous l'effet de l'hypercalcémie, l'hyperphosphorémie et la ^{1,25}(OH)₂D₃ [53], [62]. La PTH stimule l'absorption intestinale du calcium ainsi que la mobilisation du calcium au niveau osseux [63]. Par ailleurs, la ^{1,25}(OH)₂D₃ a aussi un effet inhibiteur sur la PTH et la prolifération des cellules parathyroïdiennes [64], [65].

synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. De plus, l'élévation du calcium a un effet direct au niveau rénal stimulant l'élimination du calcium, et ce indépendamment de la diminution de la PTH [70].

Dans les hyperparathyroïdies primaires, on observe une perte du rétrocontrôle négatif de la calcémie sur la sécrétion de parathormone [9], [10]. Ainsi, on retrouve une réduction du nombre de récepteur CaSR à la surface des cellules parathyroïdiennes [71]. Néanmoins, à ce jour, on ne sait pas quel est le rôle de cette diminution du nombre de récepteur dans le développement de l'hyperparathyroïdie primaire non-familiale et les mécanismes sous-jacents de cette pathologie restent inconnus même si de nombreuses anomalies génétiques sont retrouvées dans les cellules des adénomes parathyroïdiens [40], [72].

Diagnostic

La perte du rétrocontrôle négatif de la calcémie aboutit à une augmentation de la PTH. De nos jours, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est biologique et repose sur la mise en évidence d'une hypercalcémie associée à une élévation de la PTH ou à une PTH inappropriée non-freinée par l'hypercalcémie [52].

Il est important d'écarter les élévations secondaires de la PTH (Tableau 2). L'hyperparathyroïdie secondaire se traduit par une élévation appropriée de la PTH suite à un stimulus tel qu'une calcémie basse. Les causes les plus fréquentes d'hyperparathyroïdie secondaire sont l'insuffisance rénale chronique avec $\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, les carences en $25(\text{OH})\text{D}_3 < 30 \mu\text{g/l}$, les malabsorptions et les apports alimentaires réduits en calcium $< 200\text{-}300 \text{ mg/24h}$, ainsi que les hypercalciuries rénales ou iatrogènes avec les diurétiques de l'anse mais aussi les agents anti-résorptif tels que les Biphosphonates et le Dénosumab, et enfin l'exposition chronique au lithium [37], [73]. L'hyperparathyroïdie tertiaire résulte quant 'à elle d'une évolution prolongée d'une hyperparathyroïdie secondaire sévère telles que celles retrouvées dans la maladie rénale chronique aboutissant à une autonomisation de la sécrétion de PTH [35], [36].

Hyperparathyroïdie secondaire	
Intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Malabsorption digestive – Chirurgie bariatrique ▪ Carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3 < 30 \mu\text{g/l}$ ▪ Carence en apports en calcium $< 300 \text{ mg/24h}$
Rénal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuffisance rénale avec DFG $< 60 \text{ ml/min}$ ▪ Hypercalciurie primaire ▪ Diurétique de l'anse
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lithium ▪ Hydrochlorothiazide ▪ Biphosphonate, Dénosumab

Tableau 2. Etiologies de hyperparathyroïdies secondaires. Adapté de [73]

Lors du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, il faut ainsi évaluer la fonction rénale et rechercher une carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$. Ce dernier point est d'autant plus important qu'une carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ peut être la cause d'une élévation de la PTH [74]. Par ailleurs, l'hyperparathyroïdie primaire s'accompagne souvent d'une carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ [75]. Cette carence pourrait s'expliquer par une stimulation de la 1α -hydroxylase augmentant la conversion de la $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ en $^{1,25}(\text{OH})_2\text{D}_3$ [76]. Il a été montré que corriger une carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ avant de poser le diagnostic de PHPT augmentait la sensibilité et la spécificité du diagnostic [77]. Ainsi, une supplémentation par hebdomadaire par 50 000 UI de $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ pendant 1 mois, suivie de 50 000 UI de $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ mensuel a permis une réduction de 25% de la PTH à 6 mois sans pour autant aggraver l'hypercalcémie [78], [79]. Même en cas de PHPT avérée, il est recommandé de corriger cette carence afin d'éviter les hypocalcémies après parathyroïdectomie [78].

Un autre diagnostic différentiel concerne les FHH. Le profil biochimique des FHH est semblable à celui des PHPT à l'exception de la calciurie (Tableau 3). Une hypercalciurie est usuellement présente dans les PHPT suite à un dépassement des capacités de réabsorption du calcium au niveau du tubule contourné distal malgré l'effet positif de la PTH sur cette réabsorption [73]. Ainsi, le calcul de la fraction d'excrétion du calcium (FeCa) sur les urines des 24h est utilisée pour différencier ces 2 diagnostics. Une FeCa inférieure à 1% est en faveur d'une FHH alors qu'une FeCa $> 2\%$ plaide pour une PHPT [52]. Toutefois, il existe un chevauchement des FeCa entre les FHH et les PHPT rendant ce diagnostic différentiel difficile [80]. Enfin, la FeCa peut être abaissée dans les hyperparathyroïdies primaires en cas de carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ ou d'altération de la fonction rénale. L'histoire familiale ainsi que les précédents dosages de calcémie retrouvant une hypercalcémie modérée stable peuvent permettre de

redresser le diagnostic. Enfin, une recherche des mutations responsables de FHH à savoir des gènes *CaSR*, *GNA11* et *AP2S1* permet de poser le diagnostic quand il y a une forte suspicion de FHH.

Paramètre	NPHT	PHPT	FHH
Calcémie	Normal	Augmenté	Augmenté
Ca ⁺⁺ ionisée	Normal	Augmenté	Augmenté
Phosphorémie	Normal	Normal ou Abaissé	Normal
PTH	Augmenté	Augmenté	Augmenté
²⁵ (OH)D ₃	Normal	Normal après correction	Normal
DFG	Normal	Normal	Normal
Fe Ca		> 2%	< 1%

Tableau 3. Paramètres phosphocalciques au cours de hyperparathyroïdies. Adapté de [81], [82]

Outre les FHH, il a été montré que près de 10% des patients présentant une PHPT sporadiques avant l'âge de 45 ans étaient porteur d'une mutation intéressant *MEN1*, *CDC73/HRPT2* ou *CaSR* [83]. Ainsi, une recherche d'anomalie génétique est donc justifiée en cas d'âge au diagnostic < 45 ans, d'atteinte mutli-glandulaire, d'adénome atypique ou encore de carcinome parathyroïdien ainsi qu'en cas de d'histoire familiale d'hypercalcémie chez les apparentés au 1^{er} degré ou encore de persistance ou de récurrence de l'hyperparathyroïdie après un traitement chirurgical [52]. La Figure 2 propose une stratégie diagnostique en trois étapes devant une suspicion d'PHPT, la première étape consistant à éliminer une hyperparathyroïdie secondaire, la deuxième étape se portant sur la recherche de facteurs d'orientation vers une forme génétique et la troisième étape se concentrant sur le diagnostic différentiel des FHH.

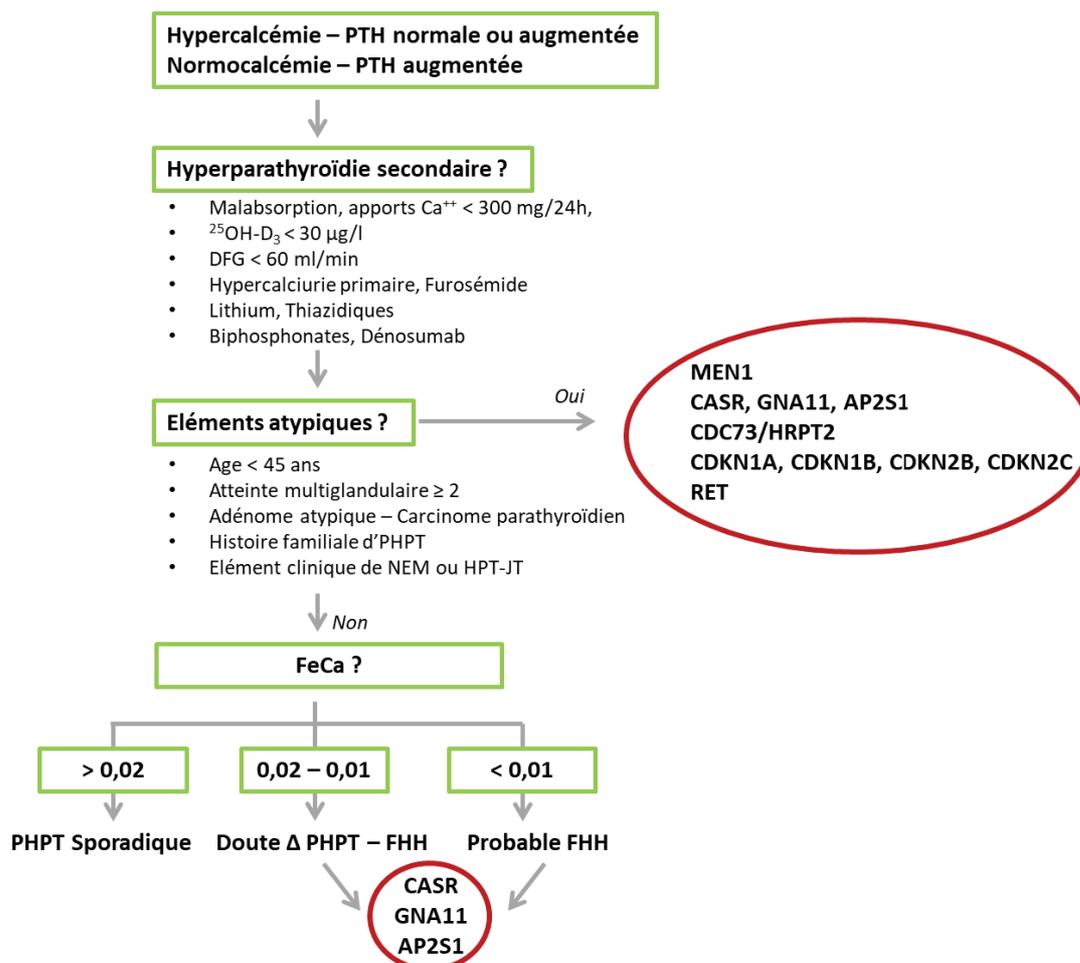


Figure 2. Stratégie diagnostique et dépistage génétique dans l'PHPT. Adapté de [52]

L'hyperparathyroïdie normocalcémique (NPHPT) est caractérisée par une élévation de la PTH en l'absence d'élévation de la calcémie, que ce soit la calcémie totale ou la calcémie ionisée et cela en l'absence d'étiologie d'hyperparathyroïdie secondaire (Tableau 3). Bien qu'il n'y ait pas de retentissement sur la calcémie, on retrouve une perturbation du métabolisme phosphocalcique dans les NPHPT avec une réponse inadéquate de la PTH en réponse à une charge calcique orale [84]. Cette NPHPT pourrait être la première phase d'une anomalie du métabolisme phosphocalcique se manifestant par la suite par une PHPT classique, l'hypercalcémie pouvant se démasquer à la ménopause avec la carence oestrogénique fragilisant le métabolisme osseux [84], [85]. En l'absence d'anomalie de la calcémie, le dosage de la PTH conduisant au diagnostic de NPHPT avait été effectué chez des patients adressés pour réaliser des bilans du métabolisme phosphocalcique suite à des complications telles que des fractures, des lithiases rénales ou encore une densité osseuse basse à l'ostéodensitométrie [86]. En raison du mode de découverte, il est impossible de dire si l'NPHPT expose à un surrisque de

complications, seuls les patients présentant des complications étant diagnostiqués, les NPHPT non compliquées n'étant pas recherchées. De même, la prévalence de ces formes normocalcémiques est difficile à évaluer, avec des estimations entre 0.4 à 3% [87]. L'hypothèse que les NPHPT seraient la première phase de l'PHPT suggère que des manifestations cliniques dues aux complications de l'hyperparathyroïdies peuvent survenir avant que la calcémie soit perturbée. Bien que les données soient limitées, la surveillance de patients présentant une NPHPT suggère qu'une partie de ces patients développera au cours du suivi un tableau d'PHPT avec une hypercalcémie [86]. En l'absence de données supplémentaires, il n'y a pas de recommandations pour la prise en charge des NPHPT.

Complications

Si l'PHPT se traduit le plus souvent par une élévation de la calcémie asymptomatique, elle peut également être responsable de décompensation aiguës sous la forme de crises hypercalcémiques pouvant être définies par une calcémie supérieure à 3.5 mmol/l, avec une incidence estimée à 6.7% à partir d'une étude rétrospective ayant portée sur 1310 cas d'PHPT sur une période de 40 ans [88]. Les adénomes parathyroïdiens ectopiques ainsi que les carcinomes parathyroïdiens étaient retrouvés plus fréquemment dans le groupe des patients ayant présenté une crise hypercalcémique [88].

Les symptômes de l'hypercalcémie aiguë incluent des troubles gastrointestinaux à type d'anorexie, nausée et vomissements, constipation ainsi que douleurs abdominales. L'hypercalcémie peut également se compliquer de pancréatite aiguë [89]. A côté des symptômes digestifs, l'hypercalcémie se manifeste également au niveau rénal par une polyurie avec polydipsie. La diurèse entraînée par l'hypercalcémie s'accompagne de perte de potassium pouvant induire une hypokaliémie associée à l'hypercalcémie [90]. Lorsque les troubles digestifs à type de nausée et vomissement ne permettent plus des apports hydriques suffisants, la polyurie peut être responsable d'une déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë. Sur le plan neurologique, l'hypercalcémie peut entraîner des symptômes à type de fatigabilité musculaire, troubles psychiatriques, confusion voir dans les cas les plus grave des troubles de conscience allant jusqu'au coma [91]. Enfin sur le plan cardiaque, l'hypercalcémie induite par l'PHPT entraîne des modifications de l'électrocardiogramme avec un raccourcissement du segment QT ainsi qu'une augmentation de l'amplitude du complexe QRS et de la durée de l'onde T [92]. L'hypercalcémie

provoque également un allongement de la conduction atrio-ventriculaire responsable de troubles du rythme supra-ventriculaires tels que des blocs sino-auriculaires, des blocs atrio-ventriculaires ou encore des fibrillations auriculaires [93]. En plus des troubles du rythme supraventriculaire, l'PHPT est également associée à des arythmies ventriculaires telles que des bigéminismes, des tachycardies ventriculaires ou des fibrillations ventriculaires [94]–[96]. Il a été ainsi observé une fréquence plus élevée d'extrasystole ventriculaire chez les patients présentant une PHPT, anomalie résolutive après parathyroïdectomie [97], [98]. Si la crise hypercalcémique dans l'PHPT présentait autrefois une mortalité élevée, l'amélioration de la prise en charge ainsi que la disponibilité de nouvelles molécules et une prise en charge chirurgicale précoce a permis d'abaisser la mortalité estimée à 7% en 2008 [99], [100].

Thérapeutique	Mécanisme	Délai d'action	Durée d'action
Hydratation NaCl 0.9% IV	Correction de l'hypovolémie Restauration de la fonction rénale	Heures	Durée du traitement
Diurétiques de l'anse	Inhibition de la réabsorption rénale du calcium	Heures	Durée du traitement
Calcitonine	Inhibition de la résorption osseuse	4 à 6 heures	72 heures
Biphosphonates	Inhibition de la résorption osseuse	1 à 3 jours	2 à 6 semaines
Dénosumab	Inhibition de la résorption osseuse	4 à 10 jours	4 à 15 semaines
Corticoïdes	Inhibition de la 1 α -hydroxylase	2 à 5 jours	1 semaine
Calcimimétiques	Agoniste de CaSR réduisant la sécrétion de PTH	1 à 3 jours	Durée du traitement
Dialyse	Dialysat à faible teneur en calcium	Heures	Durée du traitement

Tableau 4. Thérapeutiques de l'hypercalcémie aigue. Adapté de [101]

La correction de l'hypercalcémie aigue fait appel à plusieurs thérapeutiques se différenciant par le mécanisme d'action ainsi que par la cinétique et la durée de l'effet hypocalcémiant (Tableau 4).

L'hydratation parentérale par du sérum physiologique, chlorure de sodium à 0.9%, constitue le traitement de choix des hypercalcémies aiguës permettant une diminution de la calcémie de 0.5 mmol/l. L'hydratation agit en corrigeant l'insuffisance rénale aigue fonctionnelle secondaire à l'hypovolémie induite par le diabète insipide provoqué par l'hypercalcémie ainsi que par les pertes secondaires aux vomissements et à la diminution des apports hydriques [101]. L'hydratation peut prendre la forme d'une perfusion initiale de 1 à 2 litres suivie d'apports à 100 – 150 ml/heure afin de maintenir une diurèse de 100 ml/heure et poursuivie jusqu'à effet des autres traitements hypocalcémiants. Chez un patient ne présentant pas de comorbidités, l'hydratation peut ainsi atteindre 4 à 6 litres lors des premières 24 heures [102]. En cas de comorbidité telles qu'une insuffisance cardiaque ou la présence d'une oligurie,

l'hydratation sera prudente avec une surveillance des signes de décompensation et sera associée à l'ajout de diurétiques. Employés initialement pour augmenter l'excrétion rénale du calcium, les diurétiques de l'anse ne sont plus aujourd'hui utilisés qu'en cas de signes de surcharge hydrosodée ou de décompensation cardiaque secondaire à l'hydratation parentérale en raison des troubles hydroélectrolytiques qu'ils entraînent ainsi que du risque d'aggravation de l'état de déshydratation qui caractérise les hypercalcémies sévères [103].

La calcitonine permet également une diminution de la calcémie estimée à 0.5 mmol/l. Elle agit principalement en inhibant la résorption osseuse par les ostéoclastes. Elle est débutée à la posologie de 4 unité/kg toutes les 12 heures en injection sous-cutanée ou intramusculaire. En cas de réponse insuffisante, il est possible de majorer la posologie à 8 unité/kg toutes les 6 heures. Son effet débute 4 à 6 heures après son administration et perdure 72 heures [104]. L'administration par voie injectable ainsi que sa durée d'action placent la calcitonine comme un traitement transitoire utilisé en complément de l'hydratation dans l'attente de l'effet hypocalcémiant des autres traitements. A noter que la calcitonine n'est plus remboursée en France depuis 2019.

En raison de leur efficacité, les biphosphonates sont devenus le traitement standard des hypercalcémies. Ils agissent en inhibant l'activité ostéoclastique et par conséquent la résorption osseuse. Les biphosphonates tels que le pamidronate et le zoledronate sont ainsi largement utilisés permettant une diminution de la calcémie 48 heures après l'administration avec une normalisation au 4^{ème} jour et se maintenant pendant 18 à 43 jours [105]. Ainsi, en cas de calcémie entre 3.0 et 3.5 mmol/l, des posologies de 4 mg de zoledronate ou 60 mg de pamidronate peuvent être utilisées alors que des posologies plus importantes telles que 8 mg de zoledronate ou 90 mg de pamidronate seront utilisées en cas de calcémie supérieure à 3.5 mmol/l [106]. Les principaux effets indésirables rapportés sont des sensations fébriles ou des douleurs diffuses lors de l'administration. Un effet redoutable est l'ostéonécrose du maxillaire ou de la mandibule survenant chez 1% des patients traités par biphosphonate pour une hypercalcémie maligne et ayant eu un geste dentaire récent ou ayant déjà été exposé aux biphosphonates dans les 6 derniers mois [107]. Enfin, les biphosphonates ont été associés à une néphrotoxicité, que ce soit par glomérulosclérose segmentaire pour le pamidronate ou nécrose tubulaire aigüe pour le zoledronate, cet

effet étant lié à la posologie et à la durée de perfusion [108]. Il est ainsi recommandé de surveiller la fonction rénale après administration de biphosphonate et d'éviter d'y avoir recours en cas de fonction rénale altérée avec un DFG < 30 ml/min.

Le dénosumab est un anticorps ciblant le ligand du récepteur RANK, diminuant ainsi la fonction ostéoclastique et la résorption osseuse. Une dose de 120 mg de dénosumab administrée 1 fois par semaine en sous-cutané pendant 4 semaines a permis une normalisation de la calcémie entre 4 et 10 jours avec une durée de l'effet allant de 4 à 15 semaines (hors AMM) [109]. Les effets indésirables semblent comparables aux biphosphonates avec des arthralgies ainsi qu'un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Enfin, le dénosumab n'étant pas éliminé par voie rénale, il peut être administré indépendamment de la fonction rénale.

Dans les hypercalcémies secondaires à un excès de $^{1,25}(\text{OH})_2\text{D}_3$, les corticoïdes peuvent être envisagés. Ils agissent en inhibant la 1α -hydroxylase et par voie de conséquence, la conversion de la $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ en $^{1,25}(\text{OH})_2\text{D}_3$. En l'absence d'essai contrôlé, la posologie est usuellement de 200 à 400 mg/jour d'hydrocortisone pendant 3 à 5 jours suivie par 10 à 20 mg/jour de prednisone pendant 7 jours [110]. On peut attendre une baisse de la calcémie de 0.75 mmol/l avec un effet perdurant pendant 1 semaine. Leur mode d'action explique qu'ils ne soient pas utilisés dans le traitement des hypercalcémies associées aux PHPT.

La dialyse reste une option thérapeutique de l'hypercalcémie, particulièrement chez les patients présentant une insuffisance rénale oligurique ou chez qui la volémie ne peut être contrôlée efficacement par l'usage seul des diurétiques. La dialyse reste aussi le traitement de recours en cas d'échec des autres thérapeutiques, que ce soit l'hydratation par sérum physiologique ou l'usage des biphosphonates. Elle permet une normalisation de la calcémie par une baisse de la calcémie de 0.75 à 1.25 mmol/l obtenue en 3 à 4 heures [101].

Le cinacalcet agit directement sur le CaSR et permet une normalisation de la calcémie dans les hypercalcémies secondaires aux hyperparathyroïdies. Ainsi, le cinacalcet permet-il une diminution de la calcémie dès le premier jour de traitement avec une baisse de 0.5 mmol/l au bout de 2 à 3 jours pour

des posologies allant de 60 à 120 mg/jour [111]–[113]. Le cinacalcet a également été proposé dans les hypercalcémies malignes réfractaires aux traitements anti-résorptifs tels que les biphosphonates ou le dénosumab [114].

En dehors des complications aiguës entraînées par l'hypercalcémie, l'PHPT entraîne également des complications chroniques au premier rang desquelles on retrouve les complications osseuses. La PTH est impliquée à la fois dans la formation et la résorption osseuse alors qu'une exposition continue à une augmentation de la PTH favorise la résorption osseuse [115]. Ainsi, historiquement, l'PHPT se manifestait par une ostéite fibrokystique encore appelée maladie osseuse de Recklinghausen. Cette atteinte osseuse, qui peut encore être trouvée dans certaines régions du monde, est caractérisée par des douleurs osseuses associées à la radiographie à une résorption osseuse sous-périostée, un aspect « poivre et sel » du crâne ainsi qu'une lyse osseuse avec des lésions osseuses kystiques et des tumeurs osseuses brunes [116], [117]. Ces dernières résultent d'une perte osseuse rapide associée à des hémorragies et l'apparition d'un tissu de granulation avec une vascularisation active et une fibrose aboutissant à un remplacement de la moelle osseuse [118]. A côté de ces formes historiques, l'PHPT est responsable d'un catabolisme osseux accru se traduisant par une baisse de la densité minérale osseuse. On observe ainsi une augmentation des marqueurs du turn-over osseux tel que le N-Propeptide du Procollagène I et le C-Telopeptide du collagène de type I chez 50% des patients ayant une PHPT [119], [120]. Des modifications microstructurales de l'os sont retrouvées principalement dans l'os cortical alors que l'os trabéculaire est relativement préservé [121], [122]. Cet effet est retrouvé lors de l'évaluation de la densité osseuse par ostéodensitométrie. Le premier site affecté lors de l'PHPT est le tiers distal du radius alors que les vertèbres lombaires riche en os trabéculaire sont moins affectées [123]. Le col fémoral présente une atteinte intermédiaire par rapport aux précédents sites. Il est ainsi recommandé d'évaluer la densité osseuse aux 3 sites dans le cadre de l'PHPT, une évaluation n'incluant pas l'atteinte du tiers distal du radius pouvant méconnaître une atteinte osseuse [52], [124]. Cette réduction de la densité osseuse s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des fractures chez les personnes présentant une PHPT, les sites les plus touchés étant l'avant-bras, les vertèbres, les côtes ainsi que le bassin [125], [126].

Au niveau rénal, malgré une augmentation de la réabsorption du calcium au niveau du tube contourné distal sous l'effet de la PTH, l'PHPT se traduit par une augmentation de la calciurie due à un dépassement des capacités de réabsorption tubulaire [73]. La conséquence métabolique la plus commune est la formation de lithiases rénales qui est rapportée chez 8 à 20% des patients ayant une PHPT et peuvent dans 7% des cas se présenter sous la forme de lithiases rénales asymptomatiques [127], [128]. Les lithiases rénales sont aussi bien retrouvées dans les formes hypercalcémiques que normocalcémiques des PHPT [129]. Si la physiopathologie exacte des lithiases urinaires n'est pas connue, l'hypercalciurie est un facteur favorisant leur formation [130]. Au vu de la fréquence des lithiases rénales dans l'PHPT, et de la possibilité que ces lithiases soient asymptomatiques, il apparaît licite de les rechercher par un examen d'imagerie lors du bilan de toute PHPT [131]. La maladie rénale chronique est une complication à long-terme de l'PHPT et est associée avec une plus grande morbidité et mortalité [132]. Sa prévalence est estimée à 17% pour un seuil de filtration glomérulaire de 60 ml/min/1.73m² [133]. Par ailleurs, une altération de la fonction rénale est susceptible d'aggraver l'expression de l'PHPT. Ainsi, l'altération de la fonction rénale fait-elle partie des critères devant faire considérer un traitement par parathyroïdectomie [131]. Il est néanmoins important de noter que plus que l'PHPT elle-même, ce sont les facteurs de risque traditionnels tels que l'âge ou l'hypertension qui sont associés à une altération de la fonction rénale [133].

Traitement

Le traitement de l'PHPT consiste classiquement en une prise en charge chirurgicale avec réalisation d'une parathyroïdectomie par voie mini-invasive et mesure rapide de la PTH per-opratoire à 0, 10 et 20 minutes [134], [135]. Le chirurgien doit néanmoins être capable de réaliser une exploration cervicale bilatérale dans le cas où l'PHPT se révélerait être due à une atteinte multi-glandulaire. Parmi les PHPT sporadiques, 10 à 15% des cas sont des atteintes multi-glandulaires, qu'il s'agisse d'un cas index d'une PHPT familiale ou encore d'une exposition chronique au lithium [136]. Afin de recourir à une parathyroïdectomie mini-invasive, il est nécessaire de réaliser en préopératoire des examens d'imagerie afin de localiser l'adénome parathyroïdien responsable de l'PHPT. L'échographie est un examen non-irradiant et facile d'accès. Il est néanmoins particulièrement dépendant de l'expérience et nécessite par conséquent un opérateur entraîné [137]. Par ailleurs, l'échographie est limitée par les structures osseuses

et donc pour l'évaluation des localisations ectopiques médiastinales ou rétropharyngées. Plusieurs types de scintigraphies sont également utilisées pour localiser les adénomes parathyroïdiens telle que la scintigraphie de soustraction au ^{99m}Tc -sestamibi [138]. Parmi les examens de médecine nucléaire, la tomographie par émission de positrons (TEP) au ^{18}F -Choline présente des performances intéressantes qui devraient amener cette imagerie à remplacer les autres examens de médecine nucléaire [139], [140]. Il faut toutefois garder en mémoire que la ^{18}F -Choline est également fortement captée par les cellules présentant une prolifération élevée et par conséquent par les processus néoplasiques [141]. Enfin, le scanner 4 phases (4DCT) utilise différentes phases d'acquisition successives pour différencier les adénomes parathyroïdiens des adénopathies lymphatiques [142]. Associé au ^{18}F -Choline-TEP, le 4DCT permet d'atteindre une très grande fiabilité diagnostique avec une sensibilité de 100% [143].

Les indications de la chirurgie ont été précisées en 2014 (Tableau 5) [131]. Ainsi, tous les patients présentant des symptômes ou une calcémie augmentée de plus de 0.25 mmol/l par rapport à la limite supérieure devraient bénéficier d'un traitement chirurgical. De même, les patients présentant une atteinte osseuse définie par une réduction de la densité osseuse à l'ostéodensitométrie avec un T-Score inférieur à -2.5, que ce soit au niveau lombaire, du col fémoral ou du tiers distal du radius, ainsi que les patients présentant des antécédents de fracture vertébrale devrait se voir également proposé un traitement chirurgical. La chirurgie est aussi recommandée chez les patients présentant une atteinte rénale définie par des lithiases urinaires y comprise asymptomatique ou encore par une néphrocalcinose. Le traitement chirurgical est également étendu aux patients présentant une hypercalciurie avec des facteurs prédisposant à la formation de lithiases rénales ainsi qu'aux patients présentant une altération de la fonction rénale avec un DFG < 60 ml/min/1.73m². Enfin, le traitement chirurgical est également proposé aux patients présentant une PHPT âgés de moins de 50 ans [135].

En plus de la correction de l'hypercalcémie, les bénéfices du traitement chirurgical sont retrouvés au niveau osseux avec une amélioration de la densité osseuse ainsi qu'une diminution du risque de fracture et de lithiases rénales [144]–[146].

Paramètre	Critère
Age	< 50 ans
Calcémie	> 0.25 mmol/l au-dessus de la norme supérieure
Manifestations Osseuses	Densité osseuse diminuée avec T-score < -2.5 au niveau lombaire, fémoral ou radial Fracture vertébrale à la radiographie, scanner ou IRM
Manifestations Rénales	DFG < 60 ml/min Lithiases rénales ou néphrocalcinose à l'imagerie abdominale Hypercalciurie > 400 mg/jour avec facteurs favorisant la formation de lithiases rénales

Tableau 5. Indication à une prise en charge chirurgicale de l'PHPT asymptomatique. Adapté de [131]

Pour les patients ne relevant pas de la chirurgie, il est recommandé d'effectuer une surveillance annuelle ou biannuelle de la calcémie et de la fonction rénale ainsi que de la densité osseuse et la présence de fracture vertébrale par des examens d'imagerie annuels ou tous les 2 ans (Tableau 6) [131]. Une étude de cohorte a retrouvé qu'un tiers des patients présentant une PHPT asymptomatique présenteront des critères indiquant une chirurgie, principalement par une diminution de la densité osseuse, au bout de 15 ans d'évolution [144].

Paramètre	Examen	Fréquence
Phosphocalcique	Calcémie	Tous les 1 ans
Osseux	Ostéodensitométrie lombaire, fémorale et radiale	Tous les 1 à 2 ans
	Radiographie dorsolombaire	Selon la clinique (douleur, diminution de taille)
Rénal	Créatinine et estimation du DFG	Tous les 1 ans
	Calciurie des 24h	Selon la clinique (suspicion de lithiase rénale)
	Échographie ou scanner abdominal	Selon la clinique (suspicion de lithiase rénale)

Tableau 6. Recommandations pour la surveillance médicale des patients présentant une PHPT. Adapté de [131]

Par ailleurs, sur le plan nutritionnel, une diminution des apports calciques n'a pas montré d'effet sur les marqueurs biologiques ou sur la densité osseuse. Une étude suggère que dans l'PHPT, des apports calciques > 450 mg étaient associés à une PTH plus basse et une augmentation de la densité osseuse [147], [148]. Enfin, l'PHPT est associée à des taux plus bas de $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ [75]. Plusieurs études ont montré que la correction d'une carence était associée à une baisse de la PTH sans impact sur la calcémie [79], [149]. Par ailleurs, une carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ préopératoire est susceptible d'entraîner une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire après parathyroïdectomie alors qu'une correction de cette carence est associée à une amélioration de la densité osseuse après parathyroïdectomie, incitant donc à corriger cette carence [149], [150].

Eau minérale	Teneur en calcium (mg/l)	
Mont Roucous	1.3	mg/l
Celtic	8.8	mg/l
Volvic	9.9	mg/l
Evian	78	mg/l
Cristalline	6.4 à 165	mg/l
Vittel	197	mg/l
Hépar	575	mg/l

Tableau 7. Composition en calcium de différentes eaux minérales.

Pour les patients chez qui le traitement chirurgical est indiqué mais n'est pas envisageable en raison de comorbidités ou d'un refus de la chirurgie, il convient d'estimer la nécessité de recourir à un traitement médical. L'hyperhydratation orale est la première étape permettant de corriger l'hypercalcémie. Les concentrations en calcium sont très variables selon les eaux minérales allant de 1.3 mg/l jusqu'à 575 mg/l (Tableau 7). Même si une diminution des apports calciques n'a pas d'effet sur les marqueurs biologiques, pour l'hyperhydratation, on préférera une eau pauvre en calcium. En dehors de l'hydratation orale, on retrouve également la classe des calcimétiques dont fait partie le cinacalcet.

Au niveau pharmacodynamique, le cinacalcet se lie au récepteur CaSR [151], [152]. Étudié dans le cadre d'hyperparathyroïdie secondaire, avec des posologies de 25 à 100 mg de cinacalcet, une baisse dose-dépendante de la PTH a été observée avec une concentration minimale atteinte dans les 4 à 12 heures alors que la concentration moyenne de PTH étant atteinte dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de cinacalcet. Cette baisse de la PTH s'est accompagnée d'une baisse de la calcémie ionisée dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique de cinacalcet, cette baisse de la calcémie s'étant poursuivie par la suite dans les 8 à 12 heures [153], [154].

Sur le plan pharmacocinétique, chez des sujets sains, l'absorption du cinacalcet a été estimée de 80% pour une posologie de 75 mg alors que la concentration maximale était atteinte en 3 heures et que la demi-vie était estimée à 16 heures. L'absorption était favorisée par la prise au cours de repas riche en graisse et au contraire diminuée en cas de repas pauvre en graisse. Par ailleurs, il semble que des doses supérieures à 200 mg ne permettent pas d'obtenir des concentrations plasmatiques plus élevées de cinacalcet. Finalement, une concentration plasmatique stable est obtenue au 4^{ème} jour de traitement [153]. Au niveau du métabolisme, le cinacalcet est rapidement métabolisé par le cytochrome P450 CYP3A4 au niveau hépatique suivi d'une glucuroconjugaison des métabolites pour être éliminé à 80%

au niveau rénal et à 15% dans les selles [155]. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, on peut observer une augmentation de 2 à 4 des taux plasmatiques alors que la demi-vie est augmentée de 30 à 70%. Il est par conséquent recommandé de renforcer la surveillance de la calcémie chez ces patients afin d'éviter les hypocalcémies iatrogènes. Par ailleurs, dans l'insuffisance rénale chronique non dialysée, l'utilisation du cinacalcet expose à un risque plus fréquent d'hypocalcémie [156].

Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré d'effet délétère sur la gestation, il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation du cinacalcet au cours de la grossesse. De même, les études chez l'animal ont montré un passage du cinacalcet dans le lait mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme [156]. Les effets indésirables les plus fréquents du cinacalcet ont été des troubles digestifs à type de nausées et vomissements. Un autre effet indésirable possible est l'hypocalcémie, résultat de l'effet pharmacodynamique du cinacalcet. Il convient donc de surveiller régulièrement la calcémie au cours de l'instauration d'un traitement par cinacalcet et cela d'autant plus étroitement qu'il existe une altération des fonctions rénale ou hépatique [156].

Dans le cadre de l'hyperparathyroïdie, La Food and Drug Administration (FDA) américaine ainsi que l'European Medical Agency (EMA) ont approuvé l'utilisation du cinacalcet le 22/10/2004 dans l'hyperparathyroïdie secondaire avec une extension d'indication le 19/06/2018 aux patients présentant une PHPT avec hypercalcémie justifiant d'un traitement chirurgical mais chez qui ce traitement chirurgical est contre-indiqué ou n'est pas cliniquement approprié [157], [158]. Dans cette indication, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que le Service Médical Rendu (SMR) était important alors que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) était modérée [156]. Le cinacalcet est conditionné en comprimé de 30, 60 et 90 mg. Dans le cadre de l'PHPT, la fiche de résumé des caractéristiques du produit recommande de débiter à 60 mg/jour répartie en 2 prises puis d'adapter la posologie toutes les 2 à 4 semaines avec des paliers de 120 à 180 mg/jour. La posologie maximale est de 180 mg/j dans l'hyperparathyroïdie secondaire et jusqu'à 360 mg/jour dans les cancers parathyroïdiens ainsi que les PHPT [156].

Dans l'PHPT, une étude en double-aveugle contre placebo chez 22 patients atteints d'PHPT modérée avec une calcémie moyenne de 2.64 mmol/l et une PTH moyenne de 102 ng/l a retrouvé une baisse de la calcémie pour des posologies de cinacalcet allant de 30 à 50 mg administré 2 fois par jour (soit 60 à 100 mg/jour), dès le premier jour de traitement avec une calcémie moyenne 2.22 mmol/l au 15^{ème} jours, cet effet étant dose dépendant et réversible avec un retour à la calcémie initiale après 7 jours d'interruption du traitement [159]. Cette baisse de la calcémie a été confirmée au cours d'une étude de plus longue durée en double-aveugle contre placebo sur 78 patients présentant une PHPT modérée avec une calcémie moyenne de 2.67 mmol/l et une PTH moyenne de 105 ng/l. Une 1^{ère} étape de titration du cinacalcet avec des posologies de 30 à 50 mg administrées 2 fois par jour (soit 60 à 100 mg/jour) durant 12 semaines pour obtenir une normalisation de la calcémie a été suivie d'une 2^{ème} étape de poursuite du traitement pendant 12 semaines. Un suivi additionnel a été effectué pendant 28 semaines pour évaluer l'effet sur la densité osseuse. Le cinacalcet a permis une normalisation de la calcémie chez 70% des patients traités avec une calcémie moyenne de 2.32 mmol/l à la 24^{ème} semaine et 2.42 mmol/l à la 52^{ème} semaine alors que la calcémie moyenne est restée stable tout au long de l'étude à 2.70 mmol/l dans le groupe placebo. Le suivi de la calcémie et de la PTH au cours de la journée après administration du cinacalcet a montré que s'il n'y avait pas de variation de la calcémie, l'administration du cinacalcet entraînait une chute de la PTH dans les 2 heures suivant la prise du traitement suivie d'un retour progressif dans les 8 heures à la valeur précédant la prise du traitement. Enfin, le contrôle de la densité osseuse par densitométrie à la 52^{ème} semaine n'a pas retrouvé de différence entre le groupe suivant le traitement par cinacalcet et le groupe placebo [111]. Cette absence d'effet sur la densité osseuse a été confirmée dans une étude ayant suivi 45 patients présentant également une PHPT modérée avec une calcémie moyenne de 2.57 mmol/l et une PTH moyenne de 45 ng/l pendant 4.5 ans [160].

Le cinacalcet a également été étudié chez 17 patients présentant des PHPT plus sévères avec indication à une parathyroïdectomie mais n'ayant pu en bénéficier en raison d'une contre-indication à la chirurgie ou chez qui la parathyroïdectomie n'a pas permis de corriger l'hypercalcémie. Dans cette étude, la calcémie moyenne avant l'initiation du traitement était de 3.2 mmol/l alors que la PTH moyenne était

de 243 ng/l. Une posologie moyenne de 70 mg 2 fois par jour de cinacalcet (soit 140 mg/jour) a permis de diminuer la calcémie de -0.25 mmol/l chez 88% des patients et de normaliser la calcémie en-dessous de 2.6 mmol/l chez 53% des patients. Le principal effet indésirable était des nausées retrouvées chez 60% des patients ainsi que des vomissements chez 35% des patients et des paresthésies chez 29% des patients [112]. Une autre étude portant sur 23 patients présentant également une PHPT plus sévère avec une calcémie moyenne de 3.31 mmol/l et une PTH moyenne de 187 ng/l a montré que l'utilisation de cinacalcet à des posologies moyenne de 60 mg 2 fois par jour (soit 120 mg/jour) permettait de réduire la calcémie moyenne à 2.82 mmol/l chez 83% des patients et d'obtenir une normalisation de la calcémie moyenne inférieure à 2.6 mmol/l chez 74% des patients pour une durée moyenne de 64 jours. Dans cette étude, les effets indésirables retrouvés incluaient des nausées chez 31% des patients, des vomissements chez 19% des patients et des paresthésies chez 15% des patients, ces effets indésirables étant qualifiés de non-grave et ayant entraîné l'arrêt du traitement par 1 seul patient [113]. Ainsi, le cinacalcet permet de réduire l'hypercalcémie chez des patients présentant une PHPT à divers degrés de sévérité [161].

Dans le cadre de ce travail rétrospectif, nous avons comparé 2 groupes de patients, pris en charge au CHRU de Strasbourg entre juillet 1998 et février 2022 pour une hypercalcémie sur PHPT, un traité par cinacalcet et un autre non traité par cinacalcet et correspondant au groupe contrôle avant la prise en charge chirurgicale.

Matériel et Méthode

Nous avons recherché les patients ayant été enregistrés au CHRU de Strasbourg et dont le codage du séjour hospitalier mentionnait une anomalie du métabolisme phosphocalcique. Les informations ont été récupérées de manière rétrospective grâce au logiciel DxCare utilisé par le CHRU de Strasbourg. Les données récupérées concernaient :

- Des données cliniques : âge, sexe, comorbidités, symptômes
- Des résultats biologiques : bilans phosphocalciques, dépistage et résultats génétiques, analyses histologiques

- Des résultats d'examen : électrocardiogrammes, résultats d'échographie, scanner, scintigraphie ^{99m}Tc -sestamibi et ^{18}F -Choline-TEP
- Les thérapeutiques : hospitalisation, traitement médical, traitement chirurgical, complications des traitements

Les dossiers ont été examinés et n'ont été retenus que les dossiers des patients présentant une PHPT qui ont eu une parathyroïdectomie avec présence d'un adénome parathyroïdien à l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection et dont le suivi retrouvait une normalisation de la calcémie suite à ce traitement chirurgical.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de du logiciel Jamovi [162]. La normalité des variables a été vérifiée par un test de Saphiro-Wilk. Lorsque les variables continues avaient une distribution normale, un test de Student a été utilisé alors qu'un test de Mann-Whitney a été utilisé lorsqu'une variable continue ne suivait pas une distribution normale. De même, lorsqu'une valeur ne suivait pas une distribution normale, la médiane et l'espace inter-quartil ont été préféré à la moyenne et à l'écart-type. Pour la comparaison de moyenne de plusieurs groupes définis par une variable ordinale, une analyse ANOVA unidirectionnelle a été effectuée avec un test de Welch. Enfin, la recherche d'une association entre deux variables nominales a été effectuée par un test de χ^2 .

Résultats

Sur les 63 dossiers examinés, 12 dossiers n'ont pas été retenus car n'ayant pas eu de traitement chirurgical, que ce soit par choix du patient ou en raison de contre-indications à la chirurgie. Deux dossiers ont été écarté car présentant un doute diagnostique avec une hypercalcémie hypocalciurique familiale. Huit dossiers n'ont pas été retenus, 6 patients ayant bénéficié immédiatement d'un traitement chirurgical, une patiente ayant eu deux grossesses au cours du suivi et un patient présentant vraisemblablement une forme génétique avec un antécédent de parathyroïdectomie subtotale et ayant bénéficié d'une réimplantation de fragment de la dernière parathyroïde au niveau de l'avant-bras. Enfin, 15 dossiers ont également été écarté en raison d'un trop grand nombre d'information manquante.

Caractéristiques	Non-cinacalctet	Cinacalctet	Total	p
Effectif (n)	9	17	26	
Age moyen \pm SD (année) [Min ; Max]	59 \pm 10 [39 ; 73]	63 \pm 16 [29 ; 81]	62 \pm 14 [29 ; 81]	p = 0.48
Femmes (n) (%)	6/9 (67%)	8/17 (47%)	14/26 (54%)	p = 0.34
Symptomatique (n) (%)	4/9 (44%)	8/17 (47%)	12/26 (46%)	p = 0.89
Signes ECG (n) (%)	1/9 (20%)	4/17 (29%)	5/19 (26%)	p = 0.71
Calcémie moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	2.76 \pm 0.22 [2.44 ; 3.17]	3.02 \pm 0.31 [2.61 ; 3.71]	2.93 \pm 0.31 [2.44 ; 3.71]	p = 0.02
Calcémie > 2.95 mmol/l (n) (%)	2/9 (22%)	9/17 (53%)	11/26 (42%)	p = 0.13
PTH médiane (ng/l) [Min ; Max]	129 [80 ; 729]	259 [107 ; 588]	231 [80 ; 729]	p = 0.02
²⁵ (OH)D ₃ < 30 μ g/l (n) (%)	6/8 (75%)	13/14 (93%)	19/22 (86%)	p = 0.24

Tableau 8. Principales caractéristiques des patients présentant une PHPT

Finalement, un total de 26 dossiers correspondant aux critères de sélection ont été retenus dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 8. Au sein de cet effectif, l'âge moyen était de 62 \pm 14 ans (29 à 81 ans) et l'effectif comportait 14 femmes et 12 hommes soit un sexe ratio (F/H) de 1.17.

Sur l'effectif de 26 patients, 3 présentaient au diagnostic un âge inférieur à 45 ans avec respectivement 29, 33 et 39 ans. Un diagnostic génétique a été proposé et réalisé chez ces 3 patients. Une recherche génétique a également été proposée et réalisée chez 2 autres patients de 64 et 73 ans, ces derniers présentant respectivement une suspicion d'acromégalie et un macro-adénome hypophysaire. Toutes les analyses génétiques sont revenues négatives.

Au diagnostic, 46% des patients rapportaient des symptômes (n = 12/26). Les principaux symptômes rapportés incluaient des signes classiques d'hypercalcémie tels qu'asthénie, anorexie, myalgies, douleurs abdominales, polyurie et déshydratation ainsi que des antécédents de colique néphrétique à répétition.

Sur les 26 patients, 19 ont eu un électrocardiogramme au diagnostic dont 5 retrouvaient des signes susceptibles d'être provoqués par l'hypercalcémie. Deux patients présentaient un bloc auriculoventriculaire de type 1, deux autres présentaient un aspect de cupule du segment ST et un dernier présentait un bigéminisme. Tous ces signes ont été résolutifs suite à la correction de l'hypercalcémie.

Sur les 5 patients présentant des signes ECG, 4 avaient une calcémie corrigée supérieure à 2.95 mmol/l.

Sur l'effectif total de 26 patients, 11 avaient une calcémie corrigée supérieure à 2.95 mmol/l au diagnostic soit 42% et seulement 4 de ces 11 patients présentaient des modifications de l'ECG.

La calcémie corrigée moyenne au diagnostic était de 2.93 ± 0.31 mmol/l (2.44 à 3.71 mmol/l) alors que le taux de PTH médian était de 262 ng/l (80 à 729 ng/l) (Tableau 8). Ainsi qu'indiqué, sur l'effectif total des 26 patients, 11 présentaient une calcémie corrigée supérieure à 2.95 mmol/l soit 42% des patients.

Lors du diagnostic, un contrôle de la $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ a été effectué dans 85% des cas ($n = 22/26$). Chez les patients ayant eu un dosage de la $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$, 86% présentaient une carence avec une $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ inférieure à 30 $\mu\text{g/l}$ ($n=19/22$).

Au diagnostic, un contrôle de la calciurie des 24h a été effectué dans 62% des cas ($n=16/26$). La calciurie est revenue augmentée supérieure à 8.5 mmol/24h dans 38% des cas ($n = 6/16$).

Caractéristiques	Non-cinacalct	Cinacalct	Total	p
Effectif (n) (%)	9/26 (35%)	17/26 (65%)	26	
Hospitalisation (n) (%)	3/9 (33%)	11/17 (65%)	14/26 (54%)	p = 0.12
Hydratation IV (n) (%)	3/9 (33%)	11/17 (65%)	14/26 (54%)	p = 0.12
Pamidronate 30 à 90 mg IV/1 fois (n) (%)	2/9 (22%)	8/17 (47%)	10/26 (38%)	p = 0.21
Calcitonine 100 UI SC/jour (n) (%)	1/9 (11%)	5/17 (29%)	6/26 (21%)	p = 0.29
Calcémie moyenne de sortie \pm SD (mmol/l)	2.61 \pm 0.13	2.58 \pm 0.20	2.59 \pm 0.19	p = 0.82

Tableau 9. Thérapeutiques utilisées pour la prise en charge de l'hypercalcémie

Une fois le diagnostic de PHPT posé, la prise en charge de l'hypercalcémie a reposé sur une hyperhydratation. Cette dernière a été effectuée par voie parentérale au cours d'une hospitalisation pour les patients présentant des symptômes a type de nausée ou vomissements, une calcémie corrigée supérieure à 3.0 mmol/l ou des modifications à l'ECG. Au total, 54% des patients ($n=14/26$) ont été hospitalisé et ont eu une hydratation parentérale (Tableau 9). Cette hydratation a été complétée au cours de l'hospitalisation par des biphosphonates chez 38% de l'effectif total ($n=10/26$) ainsi que des injections de calcitonines chez 21% de l'effectif total ($n=6/26$). La durée médiane d'hospitalisation a été de 7 jours. Les patients n'ayant pas nécessité d'hospitalisation ont eu une hyperhydratation par voie orale. Enfin, au cours du suivi, un traitement par cinacalct a été introduit chez 65% de l'effectif total ($n = 17/26$) alors que 35% de l'effectif total n'a pas nécessité de cinacalct ($n = 9/26$).

Les paramètres biologiques que sont la calcémie ainsi que le taux de PTH ont été relevés au diagnostic ainsi qu'en préopératoire et ont été comparés entre le groupe ayant reçu un traitement par cinacalcet et le groupe n'ayant pas reçu ce traitement. Le délai entre le diagnostic et la prise en charge opératoire a également été calculé pour chaque groupe. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 8 et le Tableau 10.

Au cours du suivi, aucun patient du groupe n'ayant pas reçu de cinacalcet n'a nécessité de nouvelle hospitalisation ce qui n'a pas été le cas chez les patients ayant reçu un traitement par cinacalcet. Dans ce groupe, 3 patients ont nécessité une nouvelle hospitalisation.

Caractéristiques	Non-cinacalcet	Cinacalcet	Total	p
Effectif	9	17	26	
Calcémie préopératoire moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	2.71 \pm 0.08 [2.59 ; 2.85]	2.59 \pm 0.20 [2.14 ; 2.90]	2.63 \pm 0.18 [2.14 ; 2.90]	p = 0.01
PTH préopératoire médiane (ng/l) [Min ; Max]	161 [76 ; 528]	279 [99 ; 607]	208 [76 ; 607]	p = 0.02
Calcémie préopératoire – diagnostic moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	- 0.05 \pm 0.20 [0.18 ; -0.41]	- 0.43 \pm 0.34 [0.08 ; -1.13]	- 0.30 \pm 0.35 [0.18 ; -1.13]	p = 0.005
PTH préopératoire – diagnostic médiane [Q1 ; Q2] (ng/l) [Min ; Max]	24 [30 ; 1] [201 ; -81]	-29 [23 ; -55] [137 ; -181]	1 [29 ; -55] [201 ; -181]	p = 0.28
Calcémie postopératoire moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	2.29 \pm 0.13 [2.12 ; 2.42]	2.13 \pm 0.18 [1.84 ; 2.46]	2.19 \pm 0.18 [1.84 ; 2.46]	p = 0.78
Délai diagnostic – chirurgie médian (J) [Min ; Max]	141 [41 ; 394]	98 [20 ; 460]	99 [20 ; 460]	p = 0.55

Tableau 10. Valeur et variation de la calcémie corrigée et de la PTH au cours du suivi

La différence entre les calcémies au diagnostic et en préopératoire ont également été étudiées en fonction de la posologie de cinacalcet utilisée (Tableau 11). Dans le groupe Cinacalcet, la différences moyenne entre les calcémies au diagnostic et en préopératoire présentait une corrélation positive avec la posologie de cinacalcet (ANOVA unidirectionnelle avec test de Welch et $F = 7.92$ pour $p = 0.005$). La posologie médiane de cinacalcet était de 60 mg/jour.

Posologie de cinacalcet par jour (mg)	Effectif (n)	Calcémie préopératoire – diagnostic moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	Calcémie diagnostic moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	Calcémie préopératoire moyenne \pm SD (mmol/l) [Min ; Max]	Délai diagnostic – chirurgie médian (J) [Min ; Max]
0 mg	9	-0.05 \pm 0.20 [0.18 ; -0.41]	2.76 \pm 0.22 [2.44 ; 3.14]	2.71 \pm 0.08 [2.59 ; 2.85]	141 [41 ; 394]
30 mg	5	-0.13 \pm 0.18 [0.08 ; -0.31]	2.81 \pm 0.20 [2.61 ; 3.07]	2.68 \pm 0.14 [2.43 ; 2.79]	98 [39 ; 460]
60 mg	6	-0.41 \pm 0.26 [-0.07 ; -0.79]	3.06 \pm 0.33 [2.73 ; 3.68]	2.66 \pm 0.16 [2.46 ; 2.90]	87 [20 ; 321]
\geq 90 mg	6	-0.72 \pm 0.31 [-0.29 ; -1.13]	3.16 \pm 0.33 [2.83 ; 3.71]	2.44 \pm 0.22 [2.14 ; 2.68]	102 [63 ; 207]

Tableau 11. Calcémie et variation selon la posologie du cinacalcet

L'ensemble des patients a bénéficié d'une parathyroïdectomie avec un examen anatomopathologique concluant à un adénome parathyroïdien dont 2 sur les 26 ont été qualifié d'adénome atypique soit 8%. Dans la totalité des cas, la résection de l'adénome a permis une résolution de l'hypercalcémie. L'unique effet indésirable rapporté de la chirurgie a été une hypocalcémie asymptomatique transitoire définie comme une calcémie corrigée inférieure à 2.20 mmol/l et affectant 50% de l'effectif total (n = 16/26) (Tableau 12).

Caractéristiques	Non-cinacalcet	Cinacalcet	Total	p
Effectif (n)	9	17	26	
Hypocalcémie postopératoire (n) (%)	3/9 (33%)	10/17 (59%)	13/26 (50%)	p = 0.21

Tableau 12. Complications post-opératoires

Discussion

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés aux patients qui avaient été pris en charge au CHRU de Strasbourg pour une hypercalcémie due à une PHPT et relevant d'un traitement chirurgical par parathyroïdectomie. Nous avons plus particulièrement examiné les traitements utilisés pour contrôler l'hypercalcémie avant l'intervention chirurgicale, et parmi ces traitements, l'usage du cinacalcet.

Dans cette étude rétrospective, les patients présentant une hypercalcémie suite à une PHPT et ayant été pris en charge au CHRU de Strasbourg ont été identifiés à partir du codage du séjour hospitalier. De plus, les données médicales ont été récupérées à partir des informations enregistrées dans les dossiers des patients du logiciel DxCare. Par conséquent, le nombre de patient identifié est tributaire du codage des séjours hospitalier. Ainsi les patients pris en charge pour une PHPT mais dont le codage ne mentionne pas une anomalie du métabolisme phosphocalcique n'ont pas pu être inclus dans l'étude. Par ailleurs, sur tous les patients identifiés, les dossiers ont été relus afin de s'assurer que le diagnostic

correspondait bien à une hypercalcémie sur PHPT ayant été traité par parathyroïdectomie, ce qui a amené à écarter un certain nombre de dossier. Les dossiers écartés étaient principalement des dossiers où trop d'information étaient manquantes mais aussi des dossiers de patient n'ayant pas eu de prise en charge de l'hypercalcémie en préopératoire car traités directement par parathyroïdectomie ou encore ayant eu une prise en charge modifiée en raison de conditions particulières.

Les caractéristiques de l'effectif étudié retrouvent un âge moyen de 62 ans avec un sexe ratio (F/H) à 1.17, cohérent avec les données de la littérature [1]. Trois patients présentaient un âge au diagnostic inférieur à 45 ans amenant à rechercher une forme familiale d'hyperparathyroïdie primaire conformément aux recommandations [52]. Les recherches chez ces patients incluaient une analyse des gènes *MEN1*, *CDKN1B* et *HRPT2/CDC73* pour les formes familiales syndromique de type NEM1, NEM4 et HPT-JT et les formes familiales non-syndromiques FIPHPT ainsi qu'une analyse des gènes *CASR*, *GNA11*, *AP2SI* et *GCM2* pour les hypercalcémies hypocalciuriques familiales FHH1, FHH2 et FHH3. Deux autres patients présentaient en plus de l'PHPT une atteinte hypophysaire ou une suspicion d'atteinte hypophysaire amenant à réaliser un dépistage d'une forme génétique de type NEM1. Les recherches génétiques sont revenues négatives chez les 5 patients.

Au diagnostic, 46% des patients rapportaient des symptômes classiquement retrouvés dans la littérature allant de l'altération de l'état général aux complications rénales aiguës comme la déshydratation ou chroniques telles que les coliques néphrétiques récidivantes [3], [9]. Par ailleurs, 42% des patients présentaient une calcémie corrigée supérieure à 2.95 mmol/l et 26% présentaient des modifications de l'électrocardiogramme compatibles avec les modifications observées suite à une hypercalcémie. Néanmoins, ces résultats contrastent avec la présentation habituellement asymptomatique des PHPT depuis l'avènement du dosage en routine de la calcémie [5], [6]. Cette fréquence élevée de forme symptomatique ainsi que de modification de l'électrocardiogramme peut s'expliquer par un biais de sélection dû à la méthode utilisée pour le recueil d'information. En effet, un codage n'est réalisé que chez les patients hospitalisés, c'est-à-dire chez les patients avec l'hypercalcémie la plus sévère. Le recueil des dossiers via le codage du séjour hospitalier favorise la récupération des dossiers de patients

hospitalisés où ce codage est systématiquement réalisé au détriment des patients vu en consultation où ce codage n'est pas réalisé.

De façon intéressante, 86% des patients présentaient une valeur de $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ abaissée au bilan initial. Cette carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3$ accompagnant l'PHPT a déjà été signalée et attribuée à une stimulation par le PTH de la 1α -hydroxylase augmentant la conversion de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [75], [76]. Ces résultats sont à pondérer à l'origine géographique des patients pris en charge. En effet, dans une cohorte de 269 patients pris en charge au CHRU de Strasbourg dans le cadre d'une chirurgie bariatrique, 85% des patients présentaient une carence en $^{25}(\text{OH})\text{D}_3 < 30 \mu\text{g/l}$ en préopératoire (By Pass et sleeve, cohorte du Dr VIX, mémoire DESC nutrition du Dr BAHOUGNE, données non publiées).

Soixante-cinq pourcent des patients ($n=17/26$) ont été traité par cinacalcet et 35% ($n=9/26$) ne l'ont pas été. L'âge moyen entre les deux groupes reste comparable avec un âge de moyen de 63 ± 16 ans (cinacalcet) et de 59 ± 10 ans (non-cinacalcet) respectivement pour le groupe des patients traités par cinacalcet et le groupe n'ayant pas eu ce traitement, la différence d'âge n'étant pas significative ($p = 0.48$). De même, le sex-ratio était de 47% de femme (cinacalcet) et 67% de femme (non-cinacalcet) respectivement, la différence entre les deux groupes n'étant pas significative ($p = 0.34$). Ainsi que le

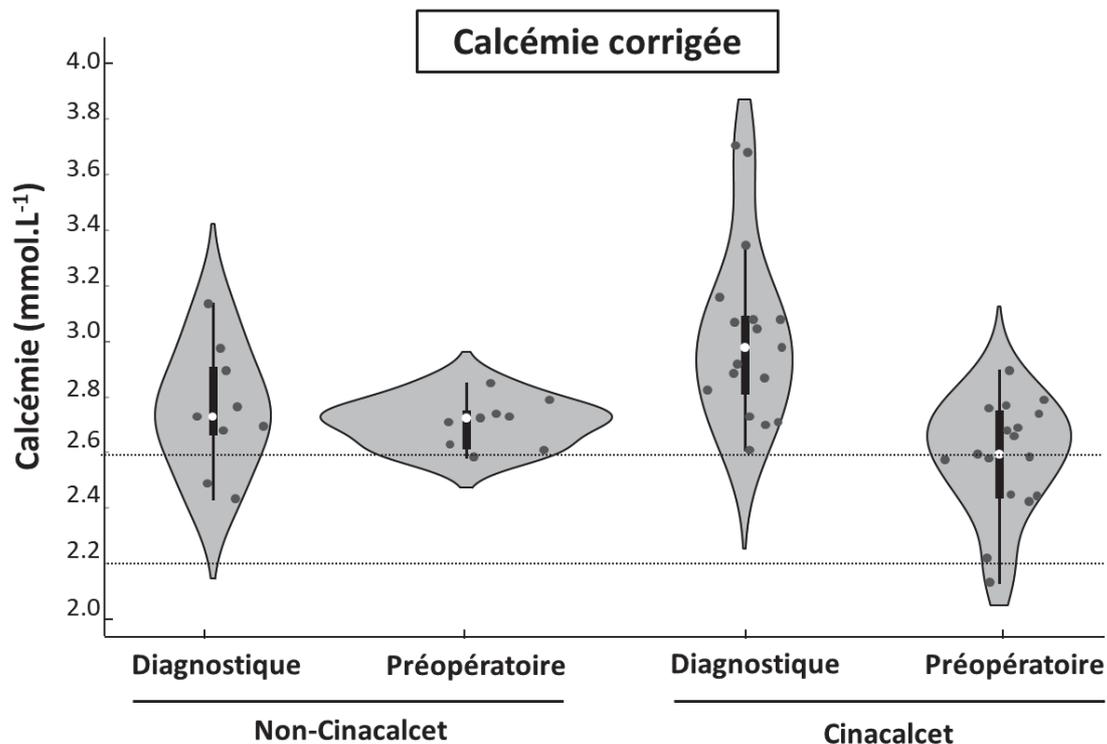


Figure 3. Calcémie corrigée au diagnostic et en préopératoire dans les groupes ayant reçu et n'ayant pas reçu de cinacalcet

montre la Figure 3, les calcémies corrigées moyennes des deux groupes étaient différentes avec respectivement des moyennes de 3.02 ± 0.31 mmol/l (cinacalce) et 2.76 ± 0.22 mmol/l (non-cinacalce) ($p = 0.017$). Il est vraisemblable que les patients présentant les calcémies corrigées les plus élevées aient bénéficiés d'une prise en charge plus soutenue et aient été par conséquent plus susceptibles de recevoir un traitement par cinacalce expliquant la différence observée entre les deux groupes.

La PTH était substantiellement plus basse dans le groupe n'ayant pas été traité par cinacalce avec une valeur de PTH médiane de 129 ng/l alors qu'elle était de 259 ng/l dans le groupe ayant reçu du cinacalce, comme on peut le voir sur la Figure 4, là encore, la différence étant statistiquement significative ($p = 0.019$).

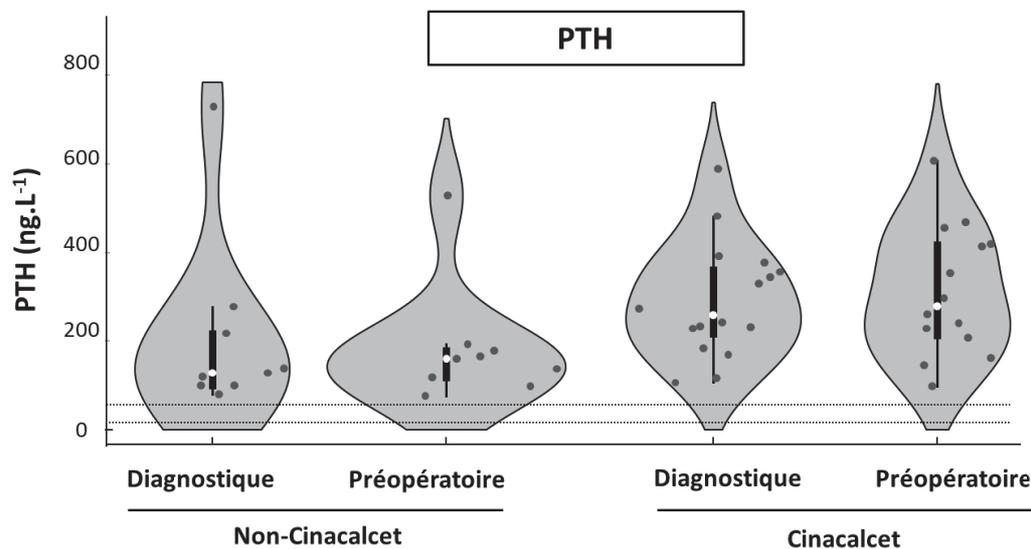


Figure 4. PTH au diagnostic et en préopératoire dans les groupes ayant reçu et n'ayant pas reçu de cinacalce

Dans le même sens, le pourcentage d'hospitalisation était plus élevé dans le groupe ayant été traité par cinacalce avec respectivement 65% (cinacalce) et 33% (non-cinacalce) d'hospitalisation ($p = 0.12$) (Figure 5). Tous les patients hospitalisés ont reçu une hydratation parentérale. Les autres thérapeutiques, à savoir l'usage des biphosphonates et de la calcitonine n'était pas significativement différent entre les deux groupes ($p = 0.21$ et $p = 0.29$ respectivement) et dépendait principalement du niveau de calcémie, ces traitements étant surtout utilisés chez les patients présentant les calcémies les plus élevées. Enfin, quel que soit la prise en charge, il n'y avait pas de différence significative entre les calcémies moyennes

en fin d'hospitalisation du groupe de patient traité par cinacalcet et du groupe n'ayant pas reçu ce traitement avec des valeurs respectives de 2.58 mmol/l et 2.61 mmol/l ($p = 0.82$).

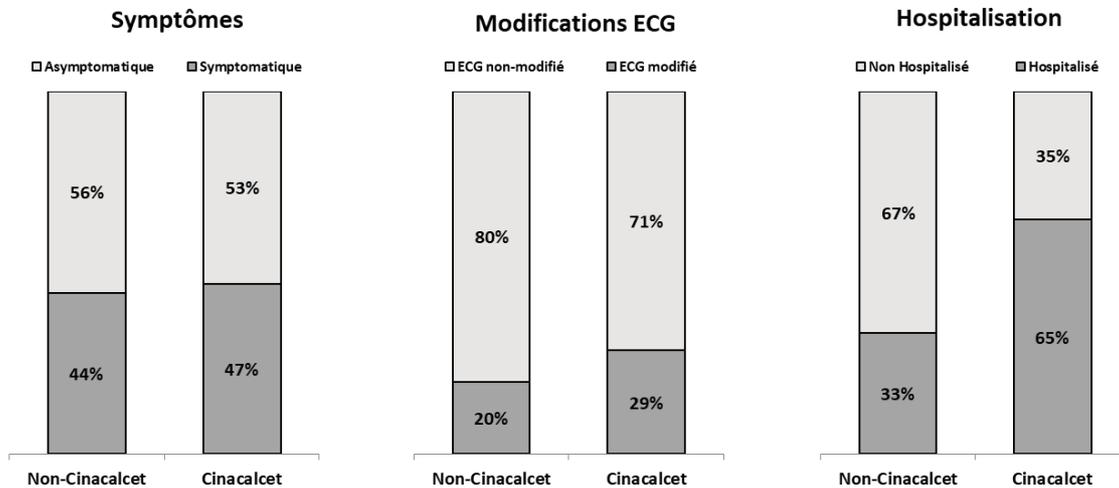


Figure 5. Symptômes, modifications ECG et hospitalisation dans les groupes traités et non-traités par cinacalcet

Si au cours du suivi il n'y a pas eu de réhospitalisation dans le groupe n'ayant pas reçu de cinacalcet, trois patients traités par cinacalcet ont nécessité une nouvelle hospitalisation. Dans un cas, l'hospitalisation a été justifiée suite à une calcémie supérieure à 3 mmol/l au cours du suivi alors que dans les deux autres cas, l'hospitalisation a été nécessaire suite à des vomissements survenus lors de l'augmentation de la posologie de cinacalcet et empêchant l'hydratation orale soit 12% de l'effectif traité par cinacalcet ($n=2/17$). Il faut noter que ces deux patients étaient en fin d'hospitalisation sous des posologies plus élevées de cinacalcet qu'à leur admission, respectivement 90 mg/j contre 30 mg/j et 120 mg/j contre 60 mg/j, mais que les effets indésirables à type de nausée et vomissements avaient alors été prévenus par un traitement symptomatique antiémétique à base de métoclopramide prescrit en systématique. Cette observation suggère qu'une prévention systématique des nausées et vomissements lors de l'augmentation des posologies de cinacalcet pourrait permettre de réduire le risque de réhospitalisation secondaire à la survenue de ces effets indésirables.

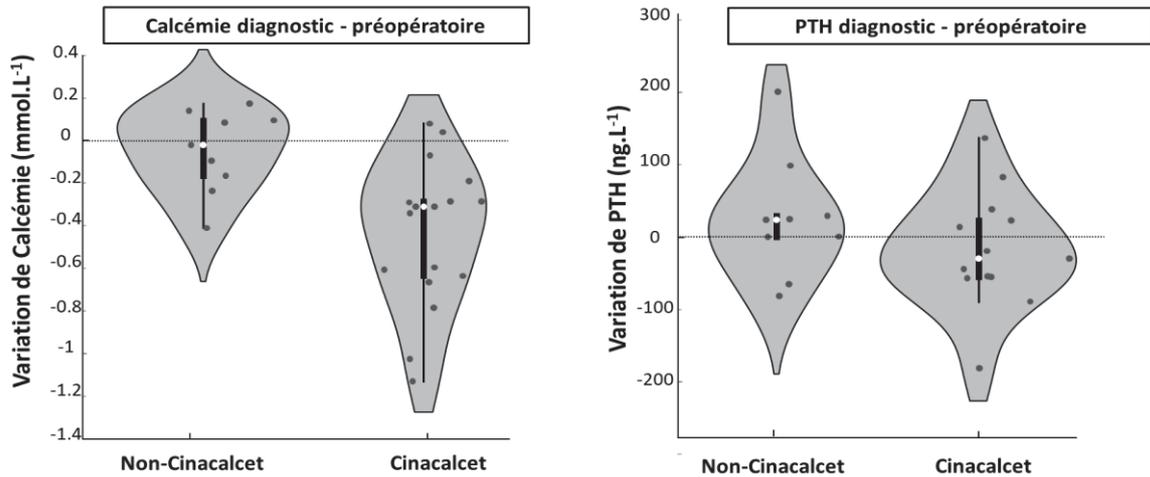


Figure 6. Différence entre les calcémies et les PTH au diagnostic et en préopératoire selon l'usage du cinacalct

Bien qu'on ne retrouve pas de différence significative entre les calcémies préopératoire des deux groupes, si l'on prend en compte la calcémie au diagnostic et par conséquent la baisse de calcémie entre la valeur au diagnostic et la valeur en préopératoire, on retrouve une baisse plus marquée dans le groupe traité par cinacalct avec une différence de -0.44 mmol/l dans ce groupe contre -0.05 mmol/l pour les patients n'ayant pas reçu de cinacalct, la différence étant statistiquement significatives ($p = 0.005$) (Figure 6). Ainsi les calcémies corrigées au diagnostic étant plus élevées dans le groupe traité par cinacalct alors que les calcémies corrigées préopératoires n'étaient pas différentes entre les des deux groupes, on retrouve de façon cohérente une baisse plus importante de la calcémie corrigée dans le groupe traité par cinacalct. Même si les patients ont reçu d'autres traitements hypocalcémiant initialement tels que de la calcitonine et des biphosphonates, la diminution observée entre la calcémie au diagnostic et en pré-opératoire peut raisonnablement être attribuée au cinacalct seul, le délai médian entre le diagnostic et la chirurgie étant de 14 semaines et la durée maximale d'action des biphosphonates étant de 6 semaines [105]. La même analyse sur les taux de PTH n'a pas permis de mettre en évidence de variation significative du taux de PTH que ce soit dans le groupe traité par cinacalct ou dans le groupe n'ayant pas reçu de cinacalct.

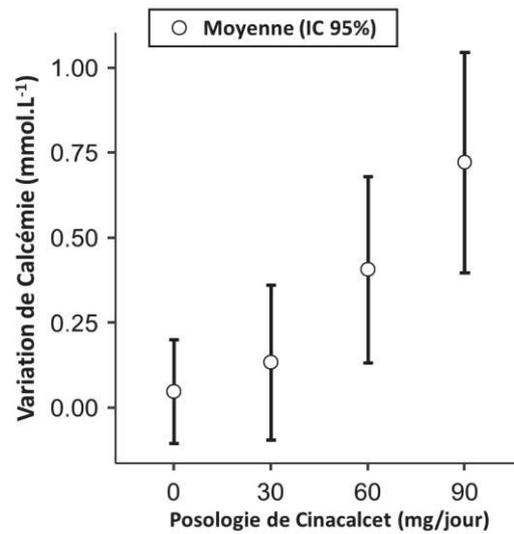


Figure 7. Différence entre les calcémies au diagnostic et en préopératoire selon la posologie de cinacalcet utilisée

Mise en relation avec la posologie de cinacalcet, la baisse de la calcémie s'est révélée être d'autant plus importante que la posologie de cinacalcet était plus élevée avec une chute moyenne de la calcémie de -0.13 mmol/l pour 30 mg/jour, -0.41 mmol/l pour 60 mg/j et de -0.72 mmol/l pour des doses supérieures ou égales à 90 mg/j (Figure 7), et une baisse maximale de -1.13 mmol/l chez un patient traité par 360 mg/jour de cinacalcet, la dose maximale utilisée au cours d'essais cliniques dans le cancer parathyroïdien ainsi que l'hyperparathyroïdie primaire étant de 360 mg/j. Les valeurs retrouvées de baisse de la calcémie sous cinacalcet sont cohérentes avec celles rapportées dans la littérature (Tableau 13) [111], [112], [116], [159], [160], [163]–[166].

Référence	Année	Essai	Effectif	Age	Posologie (mg/j)	Calcémie (mmol/l)	Δ calcémie (mmol/l)	PTH (ng/l)	Δ PTH (ng/l)	Durée (semaine)
Abusahmin <i>et al.</i>	2018	Prospectif	29/29	77	30 – 90	2.9	- 0.55	155	Ns	24
Misiorowski <i>et al.</i>	2017	Prospectif	21/23	57	60 – 360	3.3 [3.2 ; 3.5]	- 0.77	187 [87 ; 416]	-53	3 – 14
Norman <i>et al.</i>	2012	Prospectif	51/70	60	60 – 120	2.9 [2.7 ; 3.7]	- 0.40	156 [88 ; 815]	Ns	32 – 112
Peacock <i>et al.</i>	2009	Prospectif	30/45	62	60 – 120	2.7 [2.5 ; 3.1]	- 0.25	115 [46 ; 320]	-28	287
Marcocci <i>et al.</i>	2008	Prospectif	15/17	66	60 – 360	3.2 [3.0 ; 3.6]	- 0.50	243 [100 ; 499]	ns	136
Sajid-Crockett <i>et al.</i>	2008	Prospectif	16/18	69	30 – 100	2.6 [2.5 ; 3.0]	- 0.30	108 [52 ; 305]	- 33	4 – 76
Peacock <i>et al.</i>	2004	Randomisé	27/40	62	60 – 100	2.7 [2.4 ; 3.1]	- 0.25	105 [41 ; 224]	- 10	52
Shoback <i>et al.</i>	2003	Randomisé	16/16	61	60 – 100	2.6 [2.3 ; 3.2]	- 0.42	102 [55 ; 186]	ns	2

Tableau 13. Essai du cinacalcet dans l'PHPT (ns, non-significatif). Adapté de [163]

Les conséquences de l'usage du cinacalcet ont également été observées vis-à-vis de la prise en charge chirurgicale. Le traitement par cinacalcet n'a pas eu d'influence sur le délai de prise en charge chirurgicale, ce délai dépendant vraisemblablement de nombreux autres facteurs incluant la disponibilité des équipes chirurgicales ou encore des attentes des patients. Enfin, le principal effet indésirable de la

prise en charge chirurgicale était une hypocalcémie transitoire sans association statistiquement significative avec un traitement par cinacalcet en préopératoire.

Conclusion

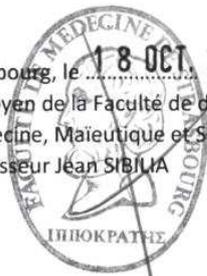
Notre travail rétrospectif montre le bénéfice et la sécurité de l'usage du cinacalcet dans la prise en charge préopératoire de l'hypercalcémie supérieure à 2,95 mmol/l des PHPT. Sur un total de 26 patients, 17 patients ont eu en plus des consignes d'hyperhydratation orale et de régime pauvre en calcium, un traitement par cinacalcet à des posologies allant de 30 à 360 mg/jour alors que 9 patients n'ont pas reçu de cinacalcet et ont eu uniquement des consignes d'hyperhydratation orale et régime pauvre en calcium. Le groupe traité par cinacalcet présentait au diagnostic des calcémies plus élevées (moyenne de 3.02 ± 0.31 mmol/l (2.61 ; 3.71)) que le groupe n'ayant pas eu ce traitement (moyenne de 2.76 ± 0.22 mmol/l (2.44 ; 3.17)). Alors que l'hypercalcémie au diagnostic était plus élevée dans le groupe traité par cinacalcet, le délai de prise en charge chirurgical dans le groupe traité par cinacalcet (98 jours) n'était pas significativement différent comparativement au groupe non traité par cinacalcet (141 jours). Une diminution plus importante de la calcémie est objectivée dans le groupe traité par cinacalcet avec une différence entre la calcémie au diagnostic et la calcémie préopératoire de -0.44 ± 0.33 mmol/l (0.08 ; -1.13) dans le groupe traité par cinacalcet avec une posologie médiane de 60 mg/jour alors que la différence n'était que de -0.05 ± 0.18 mmol/l (0.18 ; -0.41) dans le groupe non traité par cinacalcet. Une corrélation positive est retrouvée entre la posologie de cinacalcet et la diminution de la calcémie. Une diminution de la calcémie de -0.13 mmol/l est retrouvée pour 30 mg/jour, de -0.41 mmol/l pour 60 mg/jour et de -0.72 mmol/l pour des doses supérieures ou égales à 90 mg/jour, la baisse maximale ayant été de -1.13 mmol/l chez un patient ayant reçu 360 mg/jour de cinacalcet sans risque identifié d'hypocalcémie durant la période de traitement. Trois patients du groupe traité par cinacalcet ont nécessité une 2^{ème} hospitalisation au cours du suivi dont deux suite à des troubles digestifs secondaires au cinacalcet ayant empêché l'hyperhydratation orale et la prise médicamenteuse, pouvant justifier la co-prescription de traitement symptomatique pour les posologies élevées de cinacalcet. L'usage du cinacalcet n'a pas été associé à une survenue plus importante d'hypocalcémie après parathyroïdectomie de façon statistiquement significative. Sous réserve que notre travail est rétrospectif, combiné à des

consignes d'hydratation orale, le cinacalcet s'est révélé être un traitement efficace pour le contrôle en préopératoire de la calcémie dans l'PHPT avec hypercalcémie supérieure à 2,95 mmol/l.

VU
Strasbourg, le ...17/10/2022.....
Le président du jury de thèse
Professeur Nathalie JEANDIDIER



VU
Strasbourg, le 18 OCT 2022
Le Doyen de la Faculté de de
Médecine, Maïeutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



Bibliographic

- [1] M. W. Yeh *et al.*, "Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 98, no. 3, 2013, doi: 10.1210/jc.2012-4022.
- [2] L. Richert *et al.*, "Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy.," *Swiss Med Wkly*, vol. 139, no. 27–28, pp. 400–4, Jul. 2009, doi: smw-12635.
- [3] O. Cope, "The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital.," *N Engl J Med*, vol. 274, no. 21, pp. 1174–82, May 1966, doi: 10.1056/NEJM196605262742105.
- [4] R. R. Hannon, E. Shorr, W. S. McClellan, and E. F. Dubois, "A CASE OF OSTEITIS FIBROSA CYSTICA (OSTEOMALACIA?) WITH EVIDENCE OF HYPERACTIVITY OF THE PARA-THYROID BODIES. METABOLIC STUDY I.," *J Clin Invest*, vol. 8, no. 2, pp. 215–27, Feb. 1930, doi: 10.1172/JCI100261.
- [5] H. Heath, S. F. Hodgson, and M. A. Kennedy, "Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community.," *N Engl J Med*, vol. 302, no. 4, pp. 189–93, Jan. 1980, doi: 10.1056/NEJM198001243020402.
- [6] R. C. Haff, W. C. Black, and W. F. Ballinger, "Primary hyperparathyroidism: changing clinical, surgical and pathologic aspects.," *Ann Surg*, vol. 171, no. 1, pp. 85–92, Jan. 1970, doi: 10.1097/00000658-197001000-00013.
- [7] E. A. Felger and E. Kandil, "Primary hyperparathyroidism," *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 43, no. 2. *Otolaryngol Clin North Am*, pp. 417–432, Apr. 2010. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.009.
- [8] C. Marcocci and F. Cetani, "Primary Hyperparathyroidism," *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 25, pp. 2389–2397, Dec. 2011, doi: 10.1056/NEJMcp1106636.
- [9] M. D. Walker and S. J. Silverberg, "Primary hyperparathyroidism," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, no. 2. Nature Publishing Group, pp. 115–125, 2018. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
- [10] E. M. BROWN *et al.*, "Dispersed Cells Prepared from Human Parathyroid Glands: Distinct Calcium Sensitivity of Adenomas vs Primary Hyperplasia," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 46, no. 2, pp. 267–276, Feb. 1978, doi: 10.1210/jcem-46-2-267.
- [11] A. Arnold, C. E. Staunton, H. G. Kim, R. D. Gaz, and H. M. Kronenberg, "Monoclonality and Abnormal Parathyroid Hormone Genes in Parathyroid Adenomas," *New England Journal of Medicine*, vol. 318, no. 11, pp. 658–662, Mar. 1988, doi: 10.1056/nejm198803173181102.
- [12] K. Duan, K. G. Hernandez, and O. Mete, "Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism," *J Clin Pathol*, vol. 68, no. 10, pp. 771–787, Oct. 2015, doi: 10.1136/jclinpath-2015-203186.
- [13] Z. W. Baloch and V. A. LiVolsi, "Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism," *Semin Diagn Pathol*, vol. 30, no. 3, pp. 165–177, Aug. 2013, doi: 10.1053/j.semmp.2013.06.003.
- [14] J. A. Wieneke and A. Smith, "Parathyroid adenoma," *Head Neck Pathol*, vol. 2, no. 4, pp. 305–308, Oct. 2008, doi: 10.1007/s12105-008-0088-8.

- [15] S. J. Johnson, "Changing clinicopathological practice in parathyroid disease," *Histopathology*, vol. 56, no. 7, pp. 835–851, May 2010, doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03515.x.
- [16] R. A. Delellis, "Parathyroid tumors and related disorders," *Modern Pathology*, vol. 24, no. 2, pp. S78–S93, Apr. 2011, doi: 10.1038/modpathol.2010.132.
- [17] R. Y. Osamura and J. L. Hunt, "Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology," *Virchows Archiv*, vol. 453, no. 5. Springer, pp. 433–440, Nov. 01, 2008. doi: 10.1007/s00428-008-0674-x.
- [18] E. di Stasio *et al.*, "Parathyroidectomy monitored by intra-operative PTH: The relevance of the 20 min end-point," *Clin Biochem*, vol. 40, no. 9–10, pp. 595–603, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.12.007.
- [19] E. Vignali *et al.*, "A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: A study of 206 consecutive cases," *Eur J Endocrinol*, vol. 146, no. 6, pp. 783–788, 2002, doi: 10.1530/eje.0.1460783.
- [20] G. C. Abbona, M. Papotti, G. Gasparri, and G. Bussolati, "Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining," *Hum Pathol*, vol. 26, no. 2, pp. 135–138, Feb. 1995, doi: 10.1016/0046-8177(95)90028-4.
- [21] S. el Hussein and R. Poppiti, "Water Clear Cell Adenoma of the Parathyroid Gland: A Forgotten Cause of Primary Hyperparathyroidism," *International Journal of Surgical Pathology*, vol. 25, no. 5. SAGE Publications Inc., pp. 384–388, Aug. 01, 2017. doi: 10.1177/1066896917701577.
- [22] E. Friedman *et al.*, "Clonality of Parathyroid Tumors in Familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1," *New England Journal of Medicine*, vol. 321, no. 4, pp. 213–218, Jul. 1989, doi: 10.1056/nejm198907273210402.
- [23] R. A. Delellis, "Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors: Parathyroid carcinoma," *Endocrine Pathology*, vol. 19, no. 4. Springer, pp. 221–225, Dec. 05, 2008. doi: 10.1007/s12022-008-9050-2.
- [24] C. Marcocci, F. Cetani, M. R. Rubin, S. J. Silverberg, A. Pinchera, and J. P. Bilezikian, "Parathyroid carcinoma," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 23, no. 12. American Society for Bone and Mineral Research, pp. 1869–1880, Dec. 2008. doi: 10.1359/jbmr.081018.
- [25] A. Schantz and B. Castleman, "Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases," *Cancer*, vol. 31, no. 3, pp. 600–605, Mar. 1973, doi: 10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0.
- [26] K. M. Schulte and N. Talat, "Diagnosis and management of parathyroid cancer," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 8, no. 10. Nature Publishing Group, pp. 612–622, Oct. 03, 2012. doi: 10.1038/nrendo.2012.102.
- [27] K. Sandelin, O. Tullgren, and L. O. Farnebo, "Clinical course of metastatic parathyroid cancer," *World J Surg*, vol. 18, no. 4, pp. 594–598, Jul. 1994, doi: 10.1007/BF00353773.
- [28] J. van der Walt, "Pathology of the parathyroid glands," *Diagn Histopathol*, vol. 18, no. 6, pp. 221–233, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.mpdhp.2012.03.006.
- [29] B. M. Erovic *et al.*, "Biomarkers of parathyroid carcinoma," *Endocr Pathol*, vol. 23, no. 4, pp. 221–231, Sep. 2012, doi: 10.1007/s12022-012-9222-y.

- [30] H. K. Kim *et al.*, "Parafibromin immunohistochemical staining to differentiate parathyroid carcinoma from parathyroid adenoma," *Head Neck*, vol. 34, no. 2, pp. 201–206, Feb. 2012, doi: 10.1002/hed.21716.
- [31] V. M. Howell *et al.*, "Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 2, pp. 434–441, 2009, doi: 10.1210/jc.2008-1740.
- [32] A. Yart *et al.*, "The HRPT2 Tumor Suppressor Gene Product Parafibromin Associates with Human PAF1 and RNA Polymerase II," *Mol Cell Biol*, vol. 25, no. 12, pp. 5052–5060, Jun. 2005, doi: 10.1128/mcb.25.12.5052-5060.2005.
- [33] J. D. Carpten *et al.*, "HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome," *Nat Genet*, vol. 32, no. 4, pp. 676–680, Dec. 2002, doi: 10.1038/ng1048.
- [34] A. J. Gill, "Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma," *Endocr Pathol*, vol. 25, no. 1, pp. 30–34, Jan. 2014, doi: 10.1007/s12022-013-9294-3.
- [35] A. Arnold, M. F. Brown, P. Ureña, R. D. Gaz, E. Sarfati, and T. B. Drüeke, "Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 95, no. 5, pp. 2047–2053, May 1995, doi: 10.1172/JCI117890.
- [36] S. A. Jamal and P. D. Miller, "Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism," *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 16, no. 1, pp. 64–68, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.012.
- [37] H. Bendz, I. Sjödin, G. Toss, and K. Berglund, "Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal.," *J Intern Med*, vol. 240, no. 6, pp. 357–65, Dec. 1996, doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.28864000.x.
- [38] C. Netelenbos, P. Lips, and C. van der Meer, "Hyperparathyroidism following irradiation of benign diseases of the head and neck.," *Cancer*, vol. 52, no. 3, pp. 458–61, Aug. 1983, doi: 10.1002/1097-0142(19830801)52:3<458::aid-cnrcr2820520313>3.0.co;2-4.
- [39] S. D. Rao, B. Frame, M. J. Miller, M. Kleerekoper, M. A. Block, and A. M. Parfitt, "Hyperparathyroidism following head and neck irradiation.," *Arch Intern Med*, vol. 140, no. 2, pp. 205–7, Feb. 1980, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7352815>
- [40] P. J. Newey *et al.*, "Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, no. 10, pp. E1995–E2005, Oct. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-2303.
- [41] W. F. Simonds, "Genetics of Hyperparathyroidism, Including Parathyroid Cancer," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 46, no. 2. W.B. Saunders, pp. 405–418, Jun. 01, 2017. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.006.
- [42] K. M. A. Dreijerink, J. W. M. Höppener, H. T. M. Timmers, and C. J. M. Lips, "Mechanisms of Disease: Multiple endocrine neoplasia type 1 - Relation to chromatin modifications and transcription regulation," *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, vol. 2, no. 10, pp. 562–570, Oct. 2006. doi: 10.1038/ncpendmet0292.
- [43] R. Alrezk, F. Hannah-Shmouni, and C. A. Stratakis, "MEN4 and CDKN1B mutations: The latest of the MEN syndromes," *Endocrine-Related Cancer*, vol. 24, no. 10. BioScientifica Ltd., pp. T195–T208, 2017. doi: 10.1530/ERC-17-0243.

- [44] M. Alevizaki and K. Saltiki, "Primary hyperparathyroidism in MEN2 syndromes," in *Recent Results in Cancer Research*, vol. 204, Springer New York LLC, 2015, pp. 179–186. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_8.
- [45] J. S. Mathiesen *et al.*, "Multiple endocrine neoplasia type 2: A review," *Seminars in Cancer Biology*, vol. 79. Academic Press, pp. 163–179, Feb. 01, 2022. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035.
- [46] E. Arighi, M. G. Borrello, and H. Sariola, "RET tyrosine kinase signaling in development and cancer," *Cytokine and Growth Factor Reviews*, vol. 16, no. 4–5. pp. 441–467, Aug. 2005. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010.
- [47] F. Cetani *et al.*, "Genetic analyses in familial isolated hyperparathyroidism: implication for clinical assessment and surgical management," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 64, no. 2, pp. 146–152, Feb. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02438.x.
- [48] M. R. Pollak *et al.*, "Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism," *Cell*, vol. 75, no. 7, pp. 1297–1303, Dec. 1993, doi: 10.1016/0092-8674(93)90617-Y.
- [49] E. M. Brown *et al.*, "Calcium-Ion-Sensing Cell-Surface Receptors," *New England Journal of Medicine*, vol. 333, no. 4, pp. 234–240, Jul. 1995, doi: 10.1056/nejm199507273330407.
- [50] M. A. Nesbit *et al.*, "Mutations Affecting G-Protein Subunit α 11 in Hypercalcemia and Hypocalcemia," *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 26, pp. 2476–2486, Jun. 2013, doi: 10.1056/nejmoa1300253.
- [51] M. A. Nesbit *et al.*, "Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3," *Nat Genet*, vol. 45, no. 1, pp. 93–97, Jan. 2013, doi: 10.1038/ng.2492.
- [52] R. Eastell, M. L. Brandi, A. G. Costa, P. D'Amour, D. M. Shoback, and R. v. Thakker, "Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 10, pp. 3570–3579, Oct. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-1414.
- [53] E. M. Brown, "Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis," in *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, Jun. 2013, vol. 27, no. 3, pp. 333–343. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.006.
- [54] J. Hu and A. M. Spiegel, "Structure and function of the human calcium-sensing receptor: insights from natural and engineered mutations and allosteric modulators," *J Cell Mol Med*, vol. 11, no. 5, pp. 908–922, Sep. 2007, doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00096.x.
- [55] E. M. Brown *et al.*, "Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid," *Nature*, vol. 366, no. 6455, pp. 575–580, 1993, doi: 10.1038/366575a0.
- [56] L. Gama, L. M. Baxendale-Cox, and G. E. Breitwieser, "Ca²⁺-sensing receptors in intestinal epithelium," *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 273, no. 4 42-4, 1997, doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.4.c1168.
- [57] W. Chang *et al.*, "Expression and Signal Transduction of Calcium-Sensing Receptors in Cartilage and Bone1," *Endocrinology*, vol. 140, no. 12, pp. 5883–5893, Dec. 1999, doi: 10.1210/endo.140.12.7190.

- [58] D. Riccardi, A. E. Hall, N. Chattopadhyay, J. Z. Xu, E. M. Brown, and S. C. Hebert, "Localization of the extracellular Ca^{2+} /polyvalent cation-sensing protein in rat kidney," *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 274, no. 3 43-3, 1998, doi: 10.1152/ajprenal.1998.274.3.f611.
- [59] M. Freichel, "Expression of a calcium-sensing receptor in a human medullary thyroid carcinoma cell line and its contribution to calcitonin secretion," *Endocrinology*, vol. 137, no. 9, pp. 3842–3848, Sep. 1996, doi: 10.1210/en.137.9.3842.
- [60] E. M. Brown, "Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 56, no. 3, pp. 572–581, 1983, doi: 10.1210/jcem-56-3-572.
- [61] J. B. Collip, "THE EXTRACTION OF A PARATHYROID HORMONE WHICH WILL PREVENT OR CONTROL PARATHYROID TETANY AND WHICH REGULATES THE LEVEL OF BLOOD CALCIUM," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 63, no. 2, pp. 395–438, Mar. 1925, doi: 10.1016/S0021-9258(18)85007-4.
- [62] F. R. Bringhurst, M. B. Demay, and H. M. Kronenberg, "Hormones and Disorders of Mineral Metabolism," in *Williams Textbook of Endocrinology*, Elsevier, 2016, pp. 1253–1322. doi: 10.1016/b978-0-323-29738-7.00028-9.
- [63] H. F. DeLuca, "Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.," *The American journal of clinical nutrition*, vol. 80, no. 6 Suppl. Oxford Academic, pp. 1689S-1696S, Dec. 01, 2004. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689s.
- [64] P. Nygren, R. Larsson, H. Johansson, S. Ljunghall, and J. Rastad, "1,25(OH)2D3 inhibits hormone secretion and proliferation but not functional dedifferentiation of cultured bovine parathyroid cells," *Calcif Tissue Int*, vol. 43, no. 4, pp. 213–218, Oct. 1988, doi: 10.1007/BF02555137.
- [65] U. Segersten *et al.*, "25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase Expression in Normal and Pathological Parathyroid Glands," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, no. 6, pp. 2967–2972, Jun. 2002, doi: 10.1210/jcem.87.6.8604.
- [66] D. H. Copp, E. C. Cameron, B. A. Cheney, A. G. F. Davidson, and K. G. Henze, "Evidence for calcitonin—a new hormone from The parathyroid that lowers blood calcium," *Endocrinology*, vol. 70, no. 5, pp. 638–649, 1962, doi: 10.1210/endo-70-5-638.
- [67] G. Bussolati and A. G. Pearse, "Immunofluorescent localization of calcitonin in the 'C' cells of pig and dog thyroid.," *J Endocrinol*, vol. 37, no. 2, pp. 205–209, 1967, doi: 10.1677/joe.0.0370205.
- [68] R. Swaminathan, R. F. Bates, and A. D. Care, "Fresh evidence for a physiological role of calcitonin in calcium homeostasis.," *J Endocrinol*, vol. 54, no. 3, pp. 525–526, 1972, doi: 10.1677/joe.0.0540525.
- [69] P. F. Hirsch and H. Baruch, "Is calcitonin an important physiological substance?," *Endocrine*, vol. 21, no. 3. Humana Press Inc., pp. 201–208, 2003. doi: 10.1385/ENDO:21:3:201.
- [70] L. Kantham *et al.*, "The calcium-sensing receptor (CaSR) defends against hypercalcemia independently of its regulation of parathyroid hormone secretion," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 297, no. 4, Oct. 2009, doi: 10.1152/ajpendo.00315.2009.

- [71] S. Corbetta *et al.*, "Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 52, no. 3, pp. 339–348, Mar. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00933.x.
- [72] L. Cinque, F. Pugliese, A. S. Salcuni, A. Scillitani, and V. Guarnieri, "Molecular pathogenesis of parathyroid tumours," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 32, no. 6. Bailliere Tindall Ltd, pp. 891–908, Dec. 01, 2018. doi: 10.1016/j.beem.2018.11.001.
- [73] J. P. Bilezikian, N. E. Cusano, A. A. Khan, J. M. Liu, C. Marcocci, and F. Bandeira, "Primary hyperparathyroidism," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 2, no. 1, pp. 1–16, May 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.33.
- [74] S. Weaver, D. B. Doherty, C. Jimenez, and N. D. Perrier, "Peer-reviewed, evidence-based analysis of vitamin D and primary hyperparathyroidism," *World Journal of Surgery*, vol. 33, no. 11. Springer, pp. 2292–2302, Nov. 24, 2009. doi: 10.1007/s00268-009-9966-9.
- [75] B. Moosgaard, P. Vestergaard, L. Heickendorff, F. Melsen, P. Christiansen, and L. Mosekilde, "Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 63, no. 5, pp. 506–513, Nov. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x.
- [76] M. R. Clements *et al.*, "The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 37, no. 1, pp. 17–27, Jul. 1992, doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02278.x.
- [77] C. Fillée, T. Keller, M. Mourad, T. Brinkmann, and J.-M. Ketelslegers, "Impact of vitamin D-related serum PTH reference values on the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism, using bivariate calcium/PTH reference regions," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 76, no. 6, pp. 785–789, Jun. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04285.x.
- [78] A. Grey, J. Lucas, A. Horne, G. Gamble, J. S. Davidson, and I. R. Reid, "Brief report: Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 4, pp. 2122–2126, Apr. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1772.
- [79] A. Grey, J. Lucas, A. Horne, G. Gamble, J. S. Davidson, and I. R. Reid, "Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, no. 4, pp. 2122–2126, Apr. 2005, doi: 10.1210/JC.2004-1772.
- [80] S. E. Christensen, P. H. Nissen, P. Vestergaard, L. Heickendorff, K. Brixen, and L. Mosekilde, "Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: A follow-up study on methods," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 69, no. 5, pp. 713–720, Nov. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x.
- [81] S. Pelletier and R. Chapurlat, "Optimizing bone health in chronic kidney disease," *Maturitas*, vol. 65, no. 4, pp. 325–333, Apr. 2010, doi: 10.1016/J.MATURITAS.2009.12.021.
- [82] J. L. Wémeau, "[Primary hyperparathyroidism]," *J Radiol*, vol. 90, no. 3 Pt 2, pp. 392–396, 2009, doi: 10.1016/S0221-0363(09)72526-0.

- [83] L. F. Starker *et al.*, "Frequent Germ-Line Mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 Genes in Young Patients with Clinically Non-familial Primary Hyperparathyroidism," *Horm Cancer*, vol. 3, no. 1–2, pp. 44–51, Apr. 2012, doi: 10.1007/s12672-011-0100-8.
- [84] N. E. Cusano, S. J. Silverberg, and J. P. Bilezikian, "Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism," *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 16, no. 1, pp. 33–39, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jocd.2012.12.001.
- [85] L. Rejnmark, A. K. Amstrup, C. L. Mollerup, L. Heickendorff, and L. Mosekilde, "Further Insights into the Pathogenesis of Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no. 1, pp. 87–96, Jan. 2013, doi: 10.1210/jc.2012-2499.
- [86] H. Lowe, D. J. McMahon, M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, and S. J. Silverberg, "Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no. 8, pp. 3001–3005, Aug. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-2802.
- [87] N. E. Cusano *et al.*, "Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no. 7, pp. 2734–2741, Jul. 2013, doi: 10.1210/jc.2013-1300.
- [88] J. Cannon, J. I. Lew, and C. C. Solórzano, "Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes," *Surgery*, vol. 148, no. 4, pp. 807–813, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.surg.2010.07.041.
- [89] J. E. Payne and R. J. Tanenberg, "Hyperparathyroid crisis and acute necrotizing pancreatitis presenting as diabetic ketoacidosis," *Am J Surg*, vol. 140, no. 5, pp. 698–703, Nov. 1980, doi: 10.1016/0002-9610(80)90062-8.
- [90] R. Ziegler, "Hypercalcemic crisis.," *J Am Soc Nephrol*, vol. 12 Suppl 17, pp. S3-9, Feb. 2001.
- [91] S. Ahmad, G. Kuraganti, and D. Steenkamp, "Hypercalcemic crisis: A clinical review," *American Journal of Medicine*, vol. 128, no. 3. Elsevier Inc., pp. 239–245, Mar. 01, 2015. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.030.
- [92] L. Lind and S. Ljunghall, "Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism," *J Electrocardiol*, vol. 27, no. 2, pp. 99–103, Apr. 1994, doi: 10.1016/S0022-0736(05)80092-5.
- [93] D. M. Voss and E. H. Drake, "Cardiac manifestations of hyperparathyroidism, with presentation of a previously unreported arrhythmia," *Am Heart J*, vol. 73, no. 2, pp. 235–239, Feb. 1967, doi: 10.1016/0002-8703(67)90154-8.
- [94] M. C. Chadli *et al.*, "Bigeminal arrhythmia associated with hyperparathyroid crisis.," *CMAJ*, vol. 138, no. 12, pp. 1115–6, Jun. 1988.
- [95] C.-J. CHANG *et al.*, "Ventricular Tachycardia in a Patient with Primary Hyperparathyroidism," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 23, no. 4, pp. 534–537, Apr. 2000, doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x.
- [96] C. Kolb, G. Lehmann, J. Schreieck, G. Ndrepepa, and C. Schmitt, "Storms of ventricular tachyarrhythmias associated with primary hyperparathyroidism in a patient with dilated cardiomyopathy," *International Journal of Cardiology*, vol. 87, no. 1. Elsevier, pp. 115–116, Jan. 01, 2003. doi: 10.1016/S0167-5273(02)00314-5.

- [97] J. Pepe *et al.*, "Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test," *Eur J Clin Invest*, vol. 43, no. 2, pp. 208–214, Feb. 2013, doi: 10.1111/eci.12038.
- [98] J. Pepe *et al.*, "Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test," *Eur J Endocrinol*, vol. 169, no. 2, pp. 255–261, Aug. 2013, doi: 10.1530/EJE-13-0293.
- [99] W. A. MacLeod and C. K. Holloway, "Hyperparathyroid crisis. A collective review.," *Ann Surg*, vol. 166, no. 6, pp. 1012–1015, 1967, doi: 10.1097/0000658-196712000-00021.
- [100] R. Phitayakorn and C. R. McHenry, "Hyperparathyroid Crisis: Use of Bisphosphonates as a Bridge to Parathyroidectomy," *J Am Coll Surg*, vol. 206, no. 6, pp. 1106–1115, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.010.
- [101] H. Sternlicht and I. G. Glezerman, "Hypercalcemia of malignancy and new treatment options," *Ther Clin Risk Manag*, vol. 11, pp. 1779–1788, Dec. 2015, doi: 10.2147/TCRM.S83681.
- [102] A. J. J. Wood and J. P. Bilezikian, "Management of acute hypercalcemia," *N Engl J Med*, vol. 326, no. 18, pp. 1196–1203, Apr. 1992, doi: 10.1056/NEJM199204303261806.
- [103] S. B. LeGrand, D. Leskuski, and I. Zama, "Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice," *Ann Intern Med*, vol. 149, no. 4, pp. 259–263, Aug. 2008, doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00007.
- [104] D. LJ and F. BP, "Calcitonin as a drug," *Ann Intern Med*, vol. 95, no. 2, p. 192, Aug. 1981, doi: 10.7326/0003-4819-95-2-192.
- [105] P. Major *et al.*, "Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials," *J Clin Oncol*, vol. 19, no. 2, pp. 558–567, Jan. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.558.
- [106] B. Mehrotra, "Antiresorptive Therapies for the Treatment of Malignant Osteolytic Bone Disease," *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, vol. 27, no. 4, pp. 561–566, Nov. 2015, doi: 10.1016/J.COMS.2015.07.002.
- [107] T. Tanvetyanon and P. J. Stiff, "Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates," *Annals of Oncology*, vol. 17, no. 6, pp. 897–907, 2006, doi: 10.1093/annonc/mdj105.
- [108] M. A. Perazella and G. S. Markowitz, "Bisphosphonate nephrotoxicity," *Kidney Int*, vol. 74, no. 11, pp. 1385–1393, Dec. 2008, doi: 10.1038/KI.2008.356.
- [109] M. I. Hu *et al.*, "Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 9, pp. 3144–3152, Sep. 2014, doi: 10.1210/JC.2014-1001.
- [110] L. Santaripa, C. A. Koch, and N. J. Sarlis, "Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management," *Horm Metab Res*, vol. 42, no. 3, pp. 153–164, 2010, doi: 10.1055/S-0029-1241821.
- [111] M. Peacock, J. P. Bilezikian, P. S. Klassen, M. D. Guo, S. A. Turner, and D. Shoback, "Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, no. 1, pp. 135–141, Jan. 2005, doi: 10.1210/JC.2004-0842.

- [112] C. Marcocci *et al.*, "Cinacalcet Reduces Serum Calcium Concentrations in Patients with Intractable Primary Hyperparathyroidism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. 8, pp. 2766–2772, Aug. 2009, doi: 10.1210/JC.2008-2640.
- [113] W. Misiorowski and W. Zgliczyński, "Cinacalcet as symptomatic treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism prior to surgery," *Endokrynol Pol*, vol. 68, no. 3, pp. 306–310, Jun. 2017, doi: 10.5603/EP.2017.0023.
- [114] S. O'callaghan and H. Yau, "Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift," *Endocr Connect*, vol. 10, no. 1, pp. R13–R24, Jan. 2021, doi: 10.1530/EC-20-0487.
- [115] B. C. Silva and J. P. Bilezikian, "Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism," *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 22, no. 4. Springer, pp. 789–802, Dec. 01, 2021. doi: 10.1007/s11154-020-09614-0.
- [116] W. Misiorowski, I. Czajka-Oraniec, M. Kochman, W. Zgliczyński, and J. P. Bilezikian, "Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism," *Endocrine*, vol. 58, no. 2, pp. 380–385, Nov. 2017, doi: 10.1007/s12020-017-1414-2.
- [117] F. Bandeira, L. Griz, G. Caldas, C. Bandeira, and E. Freese, "From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, vol. 50, no. 4, pp. 657–663, Aug. 2006, doi: 10.1590/S0004-27302006000400011.
- [118] F. S. Chew and F. Huang-Hellinger, "Brown tumor," in *American Journal of Roentgenology*, 1993, vol. 160, no. 4, p. 752. doi: 10.2214/ajr.160.4.8456657.
- [119] C. Y. Guo, W. E. Thomas, A. W. al-Dehaimi, A. M. Assiri, and R. Eastell, "Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, no. 10, pp. 3487–3491, Oct. 1996, doi: 10.1210/jcem.81.10.8855790.
- [120] S. Vasikaran *et al.*, "Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards," *Osteoporosis International*, vol. 22, no. 2, pp. 391–420, Feb. 2011, doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
- [121] M. Vogel, M. Hahn, and G. Delling, "Trabecular bone structure in patients with primary hyperparathyroidism," *Virchows Archiv*, vol. 426, no. 2, pp. 127–134, Mar. 1995, doi: 10.1007/BF00192633.
- [122] D. W. Dempster *et al.*, "Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism," *Bone*, vol. 41, no. 1, pp. 19–24, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.bone.2007.03.020.
- [123] S. J. Silverberg *et al.*, "Skeletal disease in primary hyperparathyroidism," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 4, no. 3, pp. 283–291, Dec. 2009, doi: 10.1002/jbmr.5650040302.
- [124] E. Castellano, R. Attanasio, L. Gianotti, F. Cesario, F. Tassone, and G. Borretta, "Forearm DXA Increases the Rate of Patients With Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Meeting Surgical Criteria," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 7, pp. 2728–2732, Jul. 2016, doi: 10.1210/jc.2016-1513.
- [125] S. Khosla, L. J. Melton, R. A. Wermers, C. S. Crowson, W. M. O'Fallon, and B. L. Riggs, "Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study," *Journal of Bone and*

- Mineral Research*, vol. 14, no. 10, pp. 1700–1707, Oct. 1999, doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1700.
- [126] E. Vignali *et al.*, “Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. 7, pp. 2306–2312, Jul. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2006.
- [127] C. Cipriani *et al.*, “Prevalence of Kidney Stones and Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism Using Imaging Technology,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 4, pp. 1309–1315, Apr. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3708.
- [128] S. Cassibba *et al.*, “Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: Prevalence and clinical features,” *Endocrine Practice*, vol. 20, no. 11, pp. 1137–1142, Nov. 2014, doi: 10.4158/EP14074.OR.
- [129] M. M. Tuna *et al.*, “Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism,” *J Bone Miner Metab*, vol. 34, no. 3, pp. 331–335, May 2016, doi: 10.1007/s00774-015-0673-3.
- [130] S. Corbetta *et al.*, “Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism,” *J Endocrinol Invest*, vol. 28, no. 4, pp. 122–128, Mar. 2005, doi: 10.1007/bf03345354.
- [131] J. P. Bilezikian *et al.*, “Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop,” in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Oct. 2014, vol. 99, no. 10, pp. 3561–3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
- [132] N. Yu *et al.*, “Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients,” *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 73, no. 1, pp. 30–34, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x.
- [133] M. D. Walker *et al.*, “Predictors of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 5, pp. 1885–1892, May 2014, doi: 10.1210/jc.2013-4192.
- [134] R. Udelsman, Z. Lin, and P. Donovan, “The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism,” *Ann Surg*, vol. 253, no. 3, pp. 585–591, Mar. 2011, doi: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9.
- [135] R. Udelsman *et al.*, “The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 10, pp. 3595–3606, Oct. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2000.
- [136] S. M. Wilhelm *et al.*, “The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism,” *JAMA Surg*, vol. 151, no. 10, pp. 959–968, Oct. 2016, doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- [137] B. J. Huppert and C. C. Reading, “Parathyroid sonography: Imaging and intervention,” *Journal of Clinical Ultrasound*, vol. 35, no. 3, pp. 144–155, Mar. 2007, doi: 10.1002/jcu.20311.
- [138] W. D. Leslie, J. O. Dupont, B. Bybel, and K. T. Riese, “Parathyroid 99mTc-sestamibi scintigraphy: Dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout,” *Eur J Nucl Med*, vol. 29, no. 12, pp. 1566–1570, 2002, doi: 10.1007/s00259-002-0944-9.

- [139] W. P. Kluijfhout *et al.*, "Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis," *Langenbecks Arch Surg*, vol. 401, no. 7, pp. 925–935, Nov. 2016, doi: 10.1007/s00423-016-1425-0.
- [140] M. A. Morris *et al.*, "Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12. Frontiers Media S.A., Feb. 25, 2022. doi: 10.3389/fendo.2021.760419.
- [141] S. Vallabhajosula, "18F-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: An Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization," *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 6. W.B. Saunders, pp. 400–419, Nov. 01, 2007. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2007.08.004.
- [142] W. P. Kluijfhout *et al.*, "Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis," *Eur J Radiol*, vol. 88, pp. 117–128, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.004.
- [143] A. Piccardo *et al.*, "Additional value of integrated 18 F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 3, pp. 766–775, Mar. 2019, doi: 10.1007/s00259-018-4147-4.
- [144] M. R. Rubin *et al.*, "The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no. 9, pp. 3462–3470, Sep. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1215.
- [145] P. Vestergaard and L. Mosekilde, "Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study," *J Intern Med*, vol. 255, no. 1, pp. 108–114, Jan. 2004, doi: 10.1046/j.0954-6820.2003.01237.x.
- [146] C. L. Mollerup, P. Vestergaard, V. G. Frøkjær, L. Mosekilde, P. Christiansen, and M. Blichert-Toft, "Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: Controlled retrospective follow up study," *Br Med J*, vol. 325, no. 7368, pp. 807–810, Oct. 2002, doi: 10.1136/bmj.325.7368.807.
- [147] R. Jorde, K. Szumlas, E. Haug, and J. Sundsfjord, "The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake," *European Journal of Nutrition* 2002 41:6, vol. 41, no. 6, pp. 258–263, Dec. 2002, doi: 10.1007/S00394-002-0383-1.
- [148] F. G. Locker, S. J. Silverberg, and J. P. Bilezikian, "Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism," *American Journal of Medicine*, vol. 102, no. 6, pp. 543–550, Jun. 1997, doi: 10.1016/S0002-9343(97)00053-3.
- [149] L. Rolighed *et al.*, "Vitamin D Treatment in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo Controlled Trial," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 3, pp. 1072–1080, Mar. 2014, doi: 10.1210/JC.2013-3978.
- [150] Z. A. Stewart *et al.*, "25-Hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy," *Surgery*, vol. 138, no. 6, pp. 1018–1026, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.surg.2005.09.018.

- [151] E. F. Nemeth *et al.*, "Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 95, no. 7, pp. 4040–4045, Mar. 1998, doi: 10.1073/pnas.95.7.4040.
- [152] Y. Gao *et al.*, "Asymmetric activation of the calcium-sensing receptor homodimer," *Nature*, vol. 595, no. 7867, pp. 455–459, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03691-0.
- [153] N. Ohashi *et al.*, "The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 57, no. 6, pp. 726–734, Jun. 2004, doi: 10.1111/J.1365-2125.2004.02088.X.
- [154] B. J. Dong, "Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism," *Clin Ther*, vol. 27, no. 11, pp. 1725–1751, Nov. 2005, doi: 10.1016/J.CLINTHERA.2005.11.015.
- [155] G. N. Kumar *et al.*, "METABOLISM AND DISPOSITION OF CALCIMIMETIC AGENT CINACALCET HCL IN HUMANS AND ANIMAL MODELS," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 32, no. 12, pp. 1491–1500, Dec. 2004, doi: 10.1124/DMD.104.000604.
- [156] "Cinacalcet - Base de données publique des médicaments." <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63023578> (accessed Aug. 15, 2022).
- [157] "Cinacalcet - European Medicines Agency." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mimpara#authorisation-details-section> (accessed Aug. 15, 2022).
- [158] "Cinacalcet - Food and Drug Administration." <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021688> (accessed Aug. 15, 2022).
- [159] D. M. Shoback, J. P. Bilezikian, S. A. Turner, L. C. McCary, M. D. Guo, and M. Peacock, "The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 12, pp. 5644–5649, Dec. 2003, doi: 10.1210/JC.2002-021597.
- [160] M. Peacock *et al.*, "Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. 12, pp. 4860–4867, Dec. 2009, doi: 10.1210/JC.2009-1472.
- [161] M. Peacock *et al.*, "Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, no. 1, 2011, doi: 10.1210/JC.2010-1221.
- [162] "The jamovi project," 2021. <https://www.jamovi.org/about.html> (accessed Aug. 30, 2022).
- [163] C. H. Ng *et al.*, "Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression," *Endocr Connect*, vol. 9, no. 7, pp. 743–754, 2020, doi: 10.1530/EC-20-0221.
- [164] H. Abusahmin, A. Surya, A. Aldridge, O. Okosieme, and G. Das, "Cinacalcet: A Viable Therapeutic Option for Primary Hyperparathyroidism in the Elderly," *Indian J Endocrinol Metab*, vol. 22, no. 4, pp. 485–488, Jul. 2018, doi: 10.4103/IJEM.IJEM_684_17.

- [165] J. Norman, J. Lopez, and D. Politz, "Cinacalcet (Sensipar) provides no measurable clinical benefits for patients with primary hyperparathyroidism and may accelerate bone loss with prolonged use," *Ann Surg Oncol*, vol. 19, no. 5, pp. 1466–1471, May 2012, doi: 10.1245/S10434-011-2065-9.
- [166] S. Sajid-Crockett, F. R. Singer, and J. M. Hershman, "Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism," *Metabolism*, vol. 57, no. 4, pp. 517–521, Apr. 2008, doi: 10.1016/J.METABOL.2007.11.014.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : NARS Prénom : GUILLAUME

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À STRASBOURG, le 05/09/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

L'hyperparathyroïdie primaire se traduit par une hypercalcémie induite par une sécrétion autonome de parathormone par une ou plusieurs glandes parathyroïdiennes. Dans sa forme sporadique, la parathyroïdectomie est le traitement de référence permettant une correction de l'hypercalcémie et une prévention des complications au long cours osseuses et rénales. La prise en charge de l'hypercalcémie durant la période préopératoire repose principalement sur l'hydratation et l'éviction des aliments riches en calcium. Le cinacalcet est un calcimimétique indiqué dans les hyperparathyroïdies secondaires ainsi que dans les hyperparathyroïdies primaires pour lesquelles un traitement chirurgical est contre-indiqué ou n'est cliniquement pas envisageable. Dans ce travail rétrospectif, incluant 26 patients dont 17 traités par cinacalcet en préopératoire, nous avons étudié le bénéfice et la sécurité d'usage du cinacalcet dans la prise en charge préopératoire d'hypercalcémie sévère > 2.95 mmol/l. Une posologie médiane de 60 mg/jour de cinacalcet s'est traduit par une baisse de -0.44 mmol/l de la calcémie avec une corrélation positive entre la posologie de cinacalcet et la baisse de la calcémie sans risque d'hypocalcémie durant la période de prise du traitement.

Rubrique de classement : Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

Mots-clés : Hyperparathyroïdie primaire, PHPT, Hypercalcémie, Calcimimétiques, cinacalcet

Président : Professeure Nathalie JEANDIDIER

Assesseur : Docteur Thibault BAHOUGNE

Assesseur : Professeur Bernard GOICHOT

Assesseur : Docteur Michel VIX

Adresse de l'auteur : Guillaume Nars, Service de Médecine Interne et Nutrition UF 6923, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG