

Hypocalcémie

Mises à jour dans le diagnostic et la prise en charge en soins primaires

Jeremy Fong Aliya Khan MD FRCPC FACP FACE

Résumé

Objectif Présenter aux médecins de famille une approche fondée sur des données probantes pour le diagnostic et la prise en charge de l'hypocalcémie.

Qualité des données On a fait une recherche documentaire dans MEDLINE et EMBASE pour cerner des articles parus de 2000 à 2010 portant sur le diagnostic et la prise en charge de l'hypocalcémie. Les niveaux des données (de I à III) sont indiqués, le cas échéant et, dans la plupart des études, les données se situent aux niveaux II et III. On a aussi examiné les références des ouvrages appropriés pour trouver des articles pertinents.

Message principal L'hypocalcémie est habituellement attribuable à des taux insuffisants d'hormones parathyroïdes ou de vitamine D ou à une résistance à ces hormones. Le traitement consiste surtout à administrer des suppléments de calcium et de vitamine D par voie orale, ainsi que de magnésium s'il y a carence. On peut intensifier davantage le traitement avec des diurétiques thiazidiques, des chélateurs de phosphore et un régime à faible teneur en sel et en phosphore quand on traite une hypocalcémie secondaire à une hypoparathyroïdie. Une carence en calcium aiguë et dangereuse pour la vie exige un traitement au moyen de calcium intraveineux. Les recommandations thérapeutiques actuelles se fondent largement sur l'opinion d'experts cliniciens et de rapports de cas publiés, car il n'y a pas suffisamment de données probantes disponibles tirées d'études cliniques contrôlées. Au nombre des complications des thérapies actuelles, on peut mentionner l'hypercalciurie, la néphrocalcinose, l'insuffisance rénale et la calcification des tissus mous. La thérapie actuelle est limitée par les fluctuations du calcium sérique. Quoique ces complications soient bien reconnues, les effets sur le bien-être général, l'humeur, la fonction cognitive et la qualité de vie, ainsi que les risques de complications, n'ont pas été adéquatement étudiés.

Conclusion Les médecins de famille jouent un rôle central dans l'éducation des patients à propos de la prise en charge à long terme et des complications de l'hypocalcémie. À l'heure actuelle, la prise en charge est sous-optimale et marquée par des fluctuations dans le calcium sérique et l'absence d'une thérapie de remplacement des hormones parathyroïdes homologuée pour l'hypoparathyroïdie.

L'hypocalcémie est une anomalie biochimique fréquente qui varie en gravité, allant de l'absence de symptômes dans les cas bénins à une crise aiguë dangereuse pour la vie¹. Les niveaux de calcium sérique sont régulés à l'intérieur d'une marge étroite (2,1 à 2,6 mmol/l) par 3 principales hormones responsables de la régulation du calcium, notamment l'hormone parathyroïde (HPT), la vitamine D et la calcitonine, par l'intermédiaire de leurs effets spécifiques sur les intestins, les reins et le squelette^{1,2}. Environ la moitié du calcium sérique total est liée aux protéines et le calcium ionisé libre qui reste est physiologiquement actif². Il faut ajuster les niveaux de calcium sérique en fonction du niveau d'albumine avant de confirmer un diagnostic d'hypercalcémie ou d'hypocalcémie¹.

L'hypocalcémie (niveau de calcium sérique total ajusté de <2,12 mmol/l) est le plus souvent la conséquence d'une carence en vitamine D ou de l'hypoparathyroïdie ou d'une résistance à ces hormones^{1,3} (**Encadré 1**^{1,2,4,5}). On a aussi associé l'hypocalcémie à de nombreux

POINTS DE REPÈRE Les médecins de famille jouent un rôle clé dans la prise en charge de l'hypocalcémie et de l'hypoparathyroïdie, l'une des principales causes de l'hypocalcémie. Le traitement conventionnel de l'hypocalcémie est actuellement sous-optimal. L'absence d'une thérapie approuvée de remplacement des hormones parathyroïdes nuit au traitement de l'hypoparathyroïdie. Cet article présente une recherche documentaire concernant les causes de l'hypocalcémie, notamment la carence en vitamine D et les causes congénitales et acquises de l'hypoparathyroïdie, ainsi que les principaux éléments dans la prise en charge, comme l'administration intraveineuse de calcium pour l'hypocalcémie aiguë et les suppléments de vitamine D et de calcium pour l'hypocalcémie chronique.



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien vers Mainpro.

This article is also in English on page 158.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.
Can Fam Physician 2012;58:e92-97

médicaments, dont les bisphosphonates, la cisplatine, les antiépileptiques, les aminoglycosides, les diurétiques et les inhibiteurs de la pompe à protons (données de niveau III) et à d'autres causes³.

Qualité des données

Une recherche documentaire a été effectuée dans MEDLINE et EMBASE pour trouver des articles publiés de 2000 à 2010 portant sur le diagnostic et la prise en charge de l'hypocalcémie. La plupart des études évaluées par des pairs offraient des données probantes de niveau II et de niveau III. On a aussi examiné les références des ouvrages appropriés pour trouver des articles pertinents.

Message principal

Bas niveaux de vitamine D. La présence de 1,25 dihydroxyvitamine D améliore l'absorption intestinale

Encadré 1. Les causes de l'hypocalcémie

Certaines causes de l'hypocalcémie

- Carence en vitamine D ou résistance à la vitamine D
- Hypoparathyroïdie à la suite d'une chirurgie
- Hypoparathyroïdie due à une maladie auto-immune ou de causes génétiques
- Néphropathie ou maladie du foie en phase terminale causant une insuffisance en vitamine D
- Pseudohypoparathyroïdie ou pseudopseudohypoparathyroïdie
- Infiltration de métastases ou de métaux lourds (cuivre, fer) de la parathyroïde
- Hypomagnésémie ou hypermagnésémie
- Métastases sclérotiques
- Syndrome de l'avidité osseuse postparathyroïdectomie
- Perfusion de phosphate or transfusions de sang citraté
- Maladie grave
- Médicaments (p. ex. bisphosphonates à forte dose par voie intraveineuse)
- Syndrome de Fanconi
- Radiation antérieure des glandes parathyroïdes

Données tirées de Cooper et Gittoes¹, Murphy et Williams², Holick⁴ et Bilezikian⁵.

Niveaux des données probantes

Niveau I: Au moins une étude contrôlée randomisée effectuée de manière appropriée, une synthèse critique ou une méta-analyse

Niveau II: Autres études comparatives, de cohortes non randomisées, de cas-contrôles ou épidémiologiques et préférablement plus d'une étude

Niveau III: Opinion d'experts ou déclarations consensuelles

du calcium et du phosphore et favorise la reconstitution osseuse^{4,6}. La carence en vitamine D (niveau de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] <75 nmol/l) demeure commune chez les enfants et les adultes^{1,2,4,7,8}. Des niveaux insuffisants de vitamine D entraînent une réduction de l'absorption gastro-intestinale du calcium allant jusqu'à 50 %, ce qui fait que seulement 10 % à 15 % du calcium intestinal de source alimentaire est absorbé⁴.

La carence en vitamine D est aussi causée par une synthèse réduite par la peau (en raison d'une exposition au soleil limitée, de la pigmentation de la peau ou de l'amincissement de la peau avec l'âge). Une absorption réduite, un catabolisme accru, une hydroxylation hépatique ou rénale déficiente pour produire la 1,25 dihydroxyvitamine D ou un trouble acquis ou génétique du métabolisme de la vitamine D ou de la réponse à celle-ci entraînent aussi de faibles niveaux de vitamine D^{1,2,4,7}. Les besoins en vitamine D augmentent durant et après la grossesse et des taux maternels faibles de vitamine D sont associés à l'hypocalcémie chez les nourrissons allaités⁹.

L'hypocalcémie peut se développer chez les personnes ayant des niveaux insuffisants de 25(OH)D après l'amorce d'une thérapie aux bisphosphonates et elles devraient être exclues si l'on envisage une thérapie intraveineuse aux bisphosphonates, surtout chez celles qui ont des métastases osseuses (données de niveau III¹⁰⁻¹³ et de niveau I¹⁴). On devrait mesurer les niveaux de 25(OH)D et de 1,25 dihydroxyvitamine D sériques chez les personnes ayant une hypocalcémie (données de niveau III)².

HPT réduite ou anormalement normale. De faibles niveaux d'HPT se traduisent par des pertes urinaires excessives de calcium, une reconstitution osseuse réduite et une moins grande absorption intestinale du calcium^{1,15}. Rarement, la résistance à l'HPT sous forme de pseudohypoparathyroïdie peut produire un profil physiologique semblable et doit être envisagée en présence d'un taux élevé d'HPT sérique¹.

L'hypoparathyroïdie est plus communément observée quand les glandes parathyroïdes ou leur approvisionnement vasculaire sont enlevés ou endommagés involontairement durant une thyroïdectomie totale. Ceci se produit dans 0,5 % à 6 % de toutes les thyroïdectomies¹⁶. Une hypocalcémie qui persiste 6 mois après la chirurgie confirme le diagnostic d'hypoparathyroïdie en présence de niveaux d'HPT faibles ou anormalement normaux.

L'hypoparathyroïdie auto-immune peut se présenter seule ou dans le contexte d'une endocrinopathie polyglandulaire^{1,2,16,17}. Des mutations génétiques impliquant le développement des glandes parathyroïdes et la synthèse ou la sécrétion d'HPT peuvent aussi causer l'hypoparathyroïdie. Des mutations génétiques peuvent

aussi se traduire par une résistance aux HPT au tubule rénal proximal, causant des pertes rénales excessives de calcium et l'hypocalcémie^{2,16,17}. Des mutations qui activent le récepteur détecteur de calcium comptent parmi les causes les plus communes de l'hypoparathyroïdie congénitale. Ces mutations se manifestent par la présence d'une hypercalciurie considérable, typiquement accrue par l'administration de métabolites de la vitamine D^{2,16-23}.

Autres anomalies congénitales. Les anomalies dans le développement embryonnaire des glandes parathyroïdes peuvent causer le syndrome de DiGeorge, qui peut être associé à des malformations cardiaques, un faciès anormal, une hypoplasie thymique, une fente palatine et une hypocalcémie. D'autres anomalies génétiques peuvent aussi causer l'hypoparathyroïdie ou une pseudoparathyroïdie.

Parmi les causes plus rares de l'hypoparathyroïdie, on peut mentionner l'infiltration de métaux lourds dans les glandes parathyroïdes avec du fer, comme on le voit dans l'hémochromatose ou la thalassémie. Les dépôts de cuivre, comme dans la maladie de Wilson, ainsi que l'infiltration métastatique des glandes parathyroïdes sont aussi des causes peu fréquentes. La carence ou l'excès de magnésium peut nuire à la sécrétion des HPT et aussi se traduire par une hypoparathyroïdie¹⁰.

Présentation clinique et évaluation. L'hypocalcémie aiguë peut causer des symptômes graves qui exigent une hospitalisation, tandis que les patients qui la développent graduellement sont le plus souvent asymptomatiques¹. Les symptômes de l'hypocalcémie les plus courants sont la paresthésie, des spasmes musculaires, des crampes, la tétanie, un engourdissement périlabial et des convulsions^{1,2,16}. Les personnes hypocalcémiques peuvent aussi présenter des laryngospasmes, une irritabilité neuromusculaire, une déficience cognitive, des troubles de la personnalité, des intervalles Q-T prolongés et des changements dans l'électrocardiogramme qui ressemblent à ceux d'un infarctus du myocarde ou de la défaillance cardiaque^{2,16}.

Il est essentiel de poser des questions sur les antécédents familiaux d'hypocalcémie, car leur présence peut indiquer une cause génétique de l'hypoparathyroïdie. Il faut confirmer s'il y a eu des chirurgies antérieures à la tête ou au cou. Des retards de croissance ou de développement mental, des anomalies congénitales ou la perte de l'ouïe peuvent aussi pointer vers l'existence d'une anomalie génétique¹⁶. À l'examen physique, il faut chercher s'il y a des cicatrices au cou, car le patient peut avoir oublié une chirurgie faite il y a longtemps. On peut aussi observer chez les patients qui ont de l'hypocalcémie les signes de Chvostek et de Trousseau. Le signe de Chvostek est une contraction involontaire

de la lèvre supérieure quand on tapote la joue à 2 cm en avant du lobe de l'oreille, sous le processus zygomatique qui recouvre le nerf facial²⁴. Le signe de Trousseau (un signe plus fiable, présent chez 94 % des personnes hypocalcémiques et seulement 1 % à 4 % des personnes en santé) est la présence d'un spasme des fléchisseurs du carpe et des phalanges observé à la suite de l'application du brassard gonflé d'un sphygmomanomètre sur la pression systolique pendant 3 minutes chez un patient hypocalcémique^{24,25}.

Investigations diagnostiques en laboratoire. On donne la liste des investigations initiales en laboratoire à l'**Encadré 2**^{1,2,16}. Les patients qui ont une hypoparathyroïdie auront de l'hypocalcémie, des niveaux d'HPT faibles ou anormalement normaux, de l'hyperphosphatémie, de l'hypercalciurie et des taux faibles de 1,25 dihydroxyvitamine D₃¹⁶. On recommande fortement de mesurer le calcium ionisé chez les patients gravement malades, car une variation dans le pH sérique peut affecter le liage du calcium à l'albumine (données de niveau II)²⁶⁻²⁸.

Prise en charge aiguë de l'hypocalcémie. On administre du calcium par voie intraveineuse si les niveaux de calcium sérique chutent en deçà de 1,9 mmol/l ou si les niveaux de calcium ionisé sont de moins de 1 mmol/l ou encore si les patients sont

Encadré 2. Investigations de base pour poser un diagnostic spécifique et analyses plus spécialisées potentiellement nécessaires dans des cas précis (données de niveau III)

Investigations de base

- Calcium sérique (ajusté en fonction de l'albumine)
- Phosphate
- Magnésium
- Électrolytes
- Créatinine
- Phosphatase alcaline
- Hormone parathyroïde
- 25 hydroxyvitamine D
- pH sérique
- Formule sanguine

Investigations plus poussées

- Calcium ionisé
- Phosphate, calcium, magnésium et créatinine urinaires sur 24 heures
- 1,25 dihydroxyvitamine D
- Échographie rénale pour évaluer la néphrolithiase
- Séquençage de l'ADN pour exclure des mutations génétiques
- Biochimie chez les parents au premier degré

Données tirées de Cooper et Gittoes¹, Murphy et Williams² et Shoback¹⁶.

symptomatiques (données de niveau III)^{1,2,29}. Du gluconate de calcium intraveineux administré avec un cathéter veineux central est préférable pour éviter l'extravasation et l'irritation des tissus avoisinants, que l'on observe plus souvent avec l'administration de chlorure de calcium^{1,2,16,30,31}. Le calcium intraveineux est donné sous forme de 1 ou 2 ampoules de gluconate de calcium à 10 % dilué dans 50 à 100 ml de dextrose à 5 %, perfusé pendant de 5 à 10 minutes (données de niveau III)^{1,2}. Pour éviter la précipitation des sels de calcium, il ne faudrait pas perfuser du phosphate et du bicarbonate avec le calcium (données de niveau III)³⁰. Les patients doivent aussi recevoir des suppléments de calcium par voie orale et du calcitriol (0,25 à 1 µg/jour) au besoin (données de niveau III)¹. Il faut aussi corriger la carence en magnésium ou l'alcalose si elle est présente^{2,16,18}. Sur une base aiguë, une thérapie de supplément de magnésium n'augmentera pas les HPT ni le calcium sérique, car la résistance périphérique aux HPT peut durer plusieurs jours³⁰.

Une correction rapide de l'hypocalcémie peut contribuer à l'arythmie cardiaque^{1,3}. Il est nécessaire de procéder à un monitoring cardiaque durant l'administration intraveineuse d'un supplément de calcium, surtout chez les patients qui suivent une thérapie à la digoxine (données de niveau III)^{1,16,18}.

Prise en charge à long terme de l'hypocalcémie chronique. Le calcium et la vitamine D et ses métabolites par voie orale sont essentiels dans la prise en charge, en plus de la correction de l'hypomagnésémie². Le carbonate de calcium et le citrate de calcium ont la plus forte proportion de calcium élémentaire (40 % et 28 %, respectivement) et sont facilement absorbés; ils sont considérés comme les suppléments à privilégier^{6,16,32}. Les doses de suppléments de calcium sont de 1 à 2 mg de calcium élémentaire 3 fois par jour (données de niveau III)¹⁶. On peut commencer à administrer de 500 à 1 000 mg de suppléments de calcium élémentaire 3 fois par jour, puis titrer à la hausse (données de niveau III)¹⁶. Les changements asymptomatiques à l'électrocardiogramme se normalisent habituellement avec le supplément de calcium et de calcitriol (données de niveau II)³³.

L'hypercalciurie est une complication de la thérapie à la vitamine D, en particulier chez les patients qui font de l'hypoparathyroïdisme, parce que l'absence d'HPT favorise les pertes urinaires de calcium². Si l'hypocalcémie est due à une mauvaise absorption de la vitamine D, les médecins devraient traiter la cause sous-jacente (p. ex. instaurer un régime sans gluten pour les patients atteints de maladie cœliaque)³⁴. Un supplément de magnésium corrige l'hypocalcémie liée à une hypomagnésémie³.

Carence en vitamine D: Une insuffisance en vitamine D doit être corrigée soit avec de l'ergocalciférol

(vitamine D2) ou du cholécalférol (vitamine D3). L'ergocalciférol peut être administré en doses de 50 000 UI par semaine ou 2 fois par semaine et on procède 3 mois plus tard à une évaluation des niveaux, pour titrer jusqu'à ce qu'on atteigne un niveau normal de 25(OH)D (données de niveau III)^{1,4,8}, de niveau II^{35,36} et de niveau I³⁷). Alternativement, on peut administrer 300 000 UI d'ergocalciférol par voie intramusculaire et attendre 3 mois avant la deuxième injection, qui sera suivie par des injections régulières aux 6 mois (données de niveau III)^{1,2}.

Le cholécalférol est plus puissant que l'ergocalciférol^{4,6,16,38,39}. L'administration de 100 000 UI de vitamine D3 une fois chaque trimestre est aussi efficace pour maintenir des niveaux suffisants de 25(OH)D (données de niveau I)⁴⁰. D'autres études sont nécessaires pour évaluer les lits de bronzage pour corriger les carences en vitamine D (données de niveau III)^{4,41}.

Hypoparathyroïdie: Le traitement de l'hypoparathyroïdie exige qu'on évalue rigoureusement le patient et qu'on envisage des options thérapeutiques autres qu'un supplément de calcium. Les objectifs principaux de la prise en charge avec un supplément de calcium et de vitamine D sont le contrôle des symptômes, le maintien du calcium sérique dans une marge de faible à normale (2,00 à 2,12 mmol/l), le maintien du phosphore sérique à la normale et le maintien du produit calcium-phosphate en deçà de 4,4 mmol²/l² (55 mg²/dl²) sans développer une hypercalciurie, une néphrocalcinose ou la précipitation de sels calcium-phosphate dans les tissus mous (données de niveau III)^{2,16,18,42}.

On peut utiliser des analogues de la vitamine D, en particulier le calcitriol ou l'alfacalcidol². Les doses initiales habituelles sont de 0,5 µg de calcitriol ou 1 µg d'alfacalcidol par jour¹. On conseille un titrage à la hausse avec des augmentations des doses aux 4 à 7 jours jusqu'à ce qu'un niveau de calcium sérique de faible à normal soit atteint (données de niveau III)¹. Le calcitriol est préférable, parce qu'il est relativement plus puissant et a un début et une fin d'action rapide attribuable à sa courte demi-vie^{2,6,16}. Le traitement à la vitamine D chez les patients qui ont des mutations de gain de fonction des récepteurs détecteurs de calcium entraîne une aggravation de l'hypercalciurie, de la néphrocalcinose; par conséquent, il faudrait simplement faire un suivi chez les patients asymptomatiques².

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire de calcium en augmentant la réabsorption du calcium au tubule rénal distal^{2,16,43}. Une combinaison de diurétiques avec une alimentation faible en sel et en phosphate et des chélateurs de phosphate est bénéfique (données de niveau III)⁶.

Il faudrait mesurer le calcium, le phosphore et la créatinine sériques sur une base allant d'hebdomadaire à mensuelle durant les ajustements initiaux de la dose, avec des mesures trimestrielles à semestrielles une fois

que le protocole de thérapie a été stabilisé (données de niveau III)^{1,6,16}.

Malheureusement, les patients atteints d'hypoparathyroïdie ont une mauvaise qualité de vie selon les échelles de mesure standards, ce qui illustre les limitations de la thérapie (données de niveau II)⁴⁴.

La thérapie de remplacement des HPT est une option viable, car elle corrige l'hypercalciurie et réduit potentiellement le risque de néphrocalcinose, de néphrolithiase et d'insuffisance rénale. Elle peut aussi réduire l'importante variation dans le calcium sérique, ainsi que la nécessité d'administrer de très grandes doses de métabolites de calcium et de vitamine D. De plus, l'HPT 1-34 réduit l'excrétion urinaire de calcium (données de niveau II)⁴⁵⁻⁴⁹, permettant possiblement des réductions de la dose de calcium et de vitamine D; l'HPT 1-84 a aussi été étudiée et elle pourrait devenir un ajout valable aux options thérapeutiques actuelles (données de niveau II)⁵⁰. L'hypoparathyroïdie est la seule insuffisance hormonale qui n'est actuellement pas traitée avec un remplacement direct de l'hormone déficiente⁵¹. À l'heure actuelle, les suppléments d'HPT n'ont pas été approuvés par Santé Canada pour le traitement de l'hypoparathyroïdie.²

Conclusion

Les médecins de famille jouent un rôle important dans la prise en charge de l'hypocalcémie et de l'hypoparathyroïdie. Cette prise en charge exige l'identification de la cause de l'hypocalcémie, suivie par une intervention au moyen d'un supplément de métabolites de calcium et de vitamine D. On peut améliorer davantage le traitement en ajoutant des diurétiques thiazidiques et d'autres options qui sont efficaces dans le traitement de l'hypocalcémie et la prévention des symptômes. Malheureusement, les données probantes actuelles se fondent largement sur l'expérience clinique plutôt que sur des études comparatives contrôlées. Le traitement conventionnel pour l'hypoparathyroïdie est actuellement sous-optimal et est associé à de grandes fluctuations dans le calcium sérique, ainsi qu'aux risques d'hypercalciurie, d'insuffisance rénale et d'hypercalcémie. À la suite de l'évaluation et de l'identification de la cause de l'hypocalcémie, les médecins devraient traiter rigoureusement et suivre de près les patients. 

M. Fong est étudiant en quatrième année de médecine à la Queen's University à Kingston, en Ontario. D^{re} Khan est professeure de médecine clinique à la Division d'endocrinologie et métabolisme et à la Division de gériatrie de la McMaster University à Hamilton, en Ontario.

Collaborateurs

M. Fong et D^{re} Khan ont contribué à la recherche documentaire et à l'interprétation des ouvrages, ainsi qu'à la préparation du manuscrit aux fins de présentation.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^{re} Aliya Khan, 331-209 Sheddon Ave, Oakville, ON L6J 1X8; téléphone 905 844-5677; télécopieur 905 844-8966, courriel aliya@mcmaster.ca

Références

- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008;336(7656):1298-302.
- Murphy E, Williams GR. Hypocalcaemia. *Medicine* 2009;37(9):465-8.
- Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcaemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27(6):635-42.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clark BL, Shoback D, et collab. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2317-37. DOI:10.1002/jbmr.483.
- Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009;19(9):967-73.
- Noto H, Heller HJ. Vitamin D deficiency as an ignored cause of hypocalcaemia in acute illness: report of 2 cases and review of literature. *Open Endocrinol J* 2009;3:1-4.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
- Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ* 1999;318(7175):39-40.
- Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;348(15):1503-4.
- Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004;328(7435):335-6.
- Mishra A, Wong L, Jonklaas J. Prolonged, symptomatic hypocalcemia with pamidronate administration and subclinical hypoparathyroidism. *Endocrine* 2001;14(2):159-64.
- Yazbeck CF, Gonzalez-Angulo AM, Shaw SA, Waguespack SG, Vassilopoulos-Sellin R, Busaidy NL. Hypocalcemia induced by bisphosphonates in cancer patients with vitamin D deficiency [résumé 19644 de l'Assemblée annuelle de l'ASCO en 2007]. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):19644.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et collab. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3314-21. Cyberpub. du 28 février 2005.
- Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000;163(2):184-7.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391-403.
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343(25):1863-75.
- Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(4):664-73.
- Shiohara M, Shiozawa R, Kurata K, Matsuura H, Arai F, Yasuda T, et collab. Effect of parathyroid hormone administration in a patient with severe hypoparathyroidism caused by gain-of-function mutation of calcium-sensing receptor. *Endocr J* 2006;53(6):797-802. Cyberpub. du 19 septembre 2006.
- Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(1):129-48.
- Herwadkar A, Gennery AR, Moran AS, Haeney MR, Arkwright PD. Association between hypoparathyroidism and defective T cell immunity in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Pathol* 2010;63(2):151-5.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et collab. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):101-7.
- Canaff L, Zhou X, Mosesova I, Cole DE, Hendy GN. Glial cells missing-2 (GCM2) transactivates the calcium-sensing receptor gene: effect of a dominant-negative GCM2 mutant associated with autosomal dominant hypoparathyroidism. *Hum Mutat* 2009;30(1):85-92.
- Urbano FL. Signs of hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's signs. *Hosp Physician* 2000;36(3):43-5.
- Schaaf M, Payne CA. Effect of diphenylhydantoin and phenobarbital on overt and latent tetany. *N Engl J Med* 1966;274(22):1228-33.
- Dickerson RN, Morgan LG, Cauthen AD, Alexander KH, Croce MA, Minard G, et collab. Treatment of acute hypocalcemia in critically ill multiple-trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(6):436-41.
- Dickerson RN, Henry NY, Miller PL, Minard G, Brown RO. Low serum total calcium concentration as a marker of low serum ionized calcium concentration in critically ill patients receiving specialized nutrition support. *Nutr Clin Pract* 2007;22(3):323-8.
- Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, Croce MA, Brown RO. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(3):133-41.
- Dickerson RN. Treatment of hypocalcemia in critical illness—part 1. *Nutrition* 2007;23(4):358-61.

30. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *Endocrinologist* 1996;6(1):10-8.
31. Body JJ, Bouillon R. Emergencies of calcium homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(2):167-75.
32. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3(3):253-8.
33. Eryol NK, Colak R, Ozdoğru I, Tanriverdi F, Unal S, Topsakal R, et collab. Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia. *Am J Cardiol* 2003;91(6):750-2.
34. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007;335(7619):558-62.
35. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-6.
36. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):204-10.
37. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1478-83.
38. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-91.
39. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68(4):854-8.
40. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
41. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(19):1980-1.
42. Noordzij M, Voormolen NM, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, et collab. Disordered mineral metabolism is not a risk factor for loss of residual renal function in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1580-7.
43. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3307-9.
44. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et collab. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):215-22.
45. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996;276(8):631-6.
46. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3480-6.
47. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et collab. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4214-20.
48. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3389-95. Cyberpub. du 20 mai 2008.
49. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2680-8. Cyberpub. du 14 avril 2010.
50. Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010;21(11):1927-34. Cyberpub. du 22 janvier 2010.
51. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54(2):220-6.

— * * * —