

# CRISE AIGUË HYPERCALCÉMIQUE EN PARTICULIER AU COURS DE LA GROSSESSE

par **Nadia SABBAH**  
(Cayenne, Guyane française)

■ La crise hypercalcémique est une urgence thérapeutique rare mais qu'il ne faut pas méconnaître en particulier au cours de la grossesse où elle est associée à une morbi-mortalité materno-fœtale importante. L'étiologie la plus fréquente y compris pendant la grossesse est l'hyperparathyroïdie primaire (HPP). La connaissance du métabolisme phospho-calcique pendant la grossesse est importante pour comprendre et interpréter les anomalies clinico-biologiques observées lors de la pathologie parathyroïdienne. Malgré un consensus d'experts émis par l'ESE (European Society of Endocrinology) dans le cadre des pathologies parathyroïdiennes, sa prise en charge reste peu codifiée en particulier chez la femme enceinte. Les examens diagnostiques et les traitements hypocalcémisants sont pour la plupart non conseillés pendant la grossesse mais parfois nécessaires pour préparer la chirurgie dans de bonnes conditions. La chirurgie est le traitement de choix en particulier pendant la grossesse où elle doit idéalement être réalisée au 2<sup>e</sup> trimestre. Une approche multi-disciplinaire est nécessaire. Le consensus d'experts européens propose un dépistage précoce de l'hypercalcémie systématique en début de grossesse.

**Mots-clés :** crise hypercalcémique, grossesse, hyperparathyroïdie primaire, complications materno-fœtales.

## INTRODUCTION

La crise aiguë hypercalcémique est une urgence endocrinienne dont la mortalité a diminué ces dernières années grâce à un dépistage et une prise en charge plus précoce. La prise en charge thérapeutique dépend de la situation clinique et n'est pas complètement codifiée en particulier pendant la grossesse. L'étiologie la plus fréquente est l'hyperparathyroïdie primaire (HPP), qui représente la première cause d'hypercalcémie y compris pendant la grossesse. L'HPP touche plus fréquemment les femmes vers 50 ans (ratio homme/femme 1 : 3), avec un ratio cependant moins important pour la crise hypercalcémique (ratio quasiment de 1 : 1). 5 à 10 % des HPP concernent une femme enceinte (1-3). La prévalence de la crise hypercalcémique lors de l'HPP est comprise entre 1.6 et 6 % (4-8), mais atteint 21 % dans une étude indienne (9) et serait plus importante dans le carcinome parathyroïdien. L'HPP touche 8 /100 000 femmes en âge de procréer (6). L'hypercalcémie liée aux pathologies malignes est la deuxième cause la plus fréquente, et représente 2,7 % des personnes atteintes d'un cancer aux États-Unis (10). La plupart des hypercalcémies pendant la grossesse restent très modérées et passent inaperçues, les signes cliniques pouvant être confondus avec les signes de la grossesse (2). Cependant l'hypercalcémie dans le cadre d'HPP modérée à sévère peut-être responsable de complications associées à une mortalité fœtale de 23 à 31% dans les études les plus anciennes (6, 11, 12). La crise hypercalcémique pendant la grossesse augmente la morbi-mortalité materno-fœtale, et reste complexe à évaluer sur le plan physiopathologique et thérapeutique. En dehors de la grossesse, l'homéostasie du

Paris, 17-18 novembre 2023

calcium, principal cation de l'organisme dans le sang est sous la dépendance de la parathormone et de la 1-25 dihydroxy vitamine D ( $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ ). Un peu plus de la moitié (53 %) du calcium sérique est complexé aux protéines, principalement l'albumine (40 %) et aux anions (10 %), l'autre moitié circule sous forme ionisée et représente la forme libre. Pendant la grossesse les modifications du métabolisme phospho-calcique sont importantes à connaître afin d'interpréter les résultats du bilan biologique et permettre le diagnostic étiologique.

### **PATHOPHYSIOLOGIE DU MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE PENDANT LA GROSSESSE**

Durant la grossesse le métabolisme phospho calcique est dirigé en priorité vers le fœtus afin de permettre la minéralisation du squelette mais également de préparer la lactation (*figure 1*) (13). A la fin de la grossesse le fœtus est constitué en moyenne de 30 grammes de calcium, 20 grammes de phosphore et 0,8 grammes de magnésium (14). La majeure partie (80 %) du transport placentaire des ions calcium, phosphore et magnésium s'effectue au cours du dernier trimestre, et selon un gradient 1:1,4 (2, 15), ce qui représente entre 5 et 10 % des quantités présentes dans le plasma maternel. L'absorption intestinale de calcium maternel double pendant la gestation et arrive en moyenne à plus de 400 mg par jour, tandis que pendant la lactation, le squelette maternel est résorbé pour fournir le calcium nécessaire au lait (14). Cette augmentation d'absorption est liée en grande partie à l'augmentation de la vitamine D active (calcitriol ou  $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ ), elle-même liée à la sécrétion complémentaire de 1- $\alpha$ hydroxylase. Le calcitriol est dérivé d'un précurseur, le 5desoxycholesterol synthétisé au niveau de la peau sous l'influence des Ultra-Violet ou via l'alimentation, celui-ci sera hydroxylé au niveau hépatique en 25OH vitamine D (25OHVD) puis dans le tubule proximal rénal via l'enzyme 1- $\alpha$ hydroxylase (codée par CYP27B1) (16, 17). Par ailleurs, l'enzyme 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase codée par CYP24A1 permet la première étape de la dégradation et inactivation du calcitriol (16). Les taux plasmatiques de calcitriol sont ainsi principalement déterminés par l'expression régulée de CYP27B1 et CYP24A1. Cela se produit en réponse à la PTH, au calcitriol et au taux de calcium et de phosphate plasmatiques. Certains autres facteurs calciotropiques interviennent également dans cette activation, la calcitonine (augmente ou diminue CYP24A1 et augmente CYP27B1), et le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) (diminue CYP27B1 et augmente CYP24A1). Cependant, l'absorption intestinale de calcium au cours du premier trimestre précède l'augmentation plus marquée du calcitriol et du calcitriol libre au cours du troisième trimestre, ce qui peut indiquer que l'augmentation précoce n'est pas entièrement due à l'augmentation de calcitriol (14). Ainsi Kovacs décrit dans des cas de carence sévère en vitamine D ou dans les troubles génétiques de la physiologie de la vitamine D chez la mère l'absence d'altération importante de la calcémie, de la phosphorémie, de la PTH ou du contenu minéral du fœtus (18).

À l'inverse on note une diffusion importante de 25OHVD de la mère au fœtus à travers le placenta expliquant une baisse physiologique de la vitamine D maternelle. Le transport actif du calcium pendant la grossesse n'est pas régulé par la PTH mais dépend de la PTHrP. On note une réduction de la PTH sérique au cours de la première moitié de la grossesse par un mécanisme de rétroaction négative inhibant la production de PTH dans la glande parathyroïde, soit en réponse à des niveaux élevés de calcitriol, soit en réponse à une absorption intestinale accrue de calcium (2, 15). La PTHrP est l'hormone essentielle des échanges phospho-calciques foeto-placentaires. Dans un modèle murin, l'absence complète de PTHrP

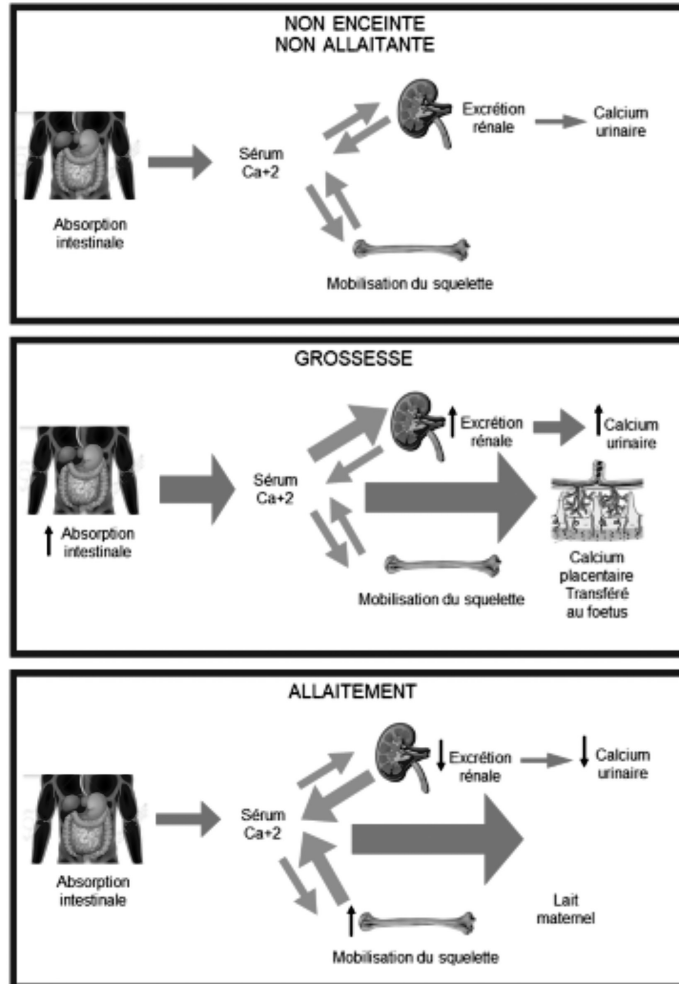
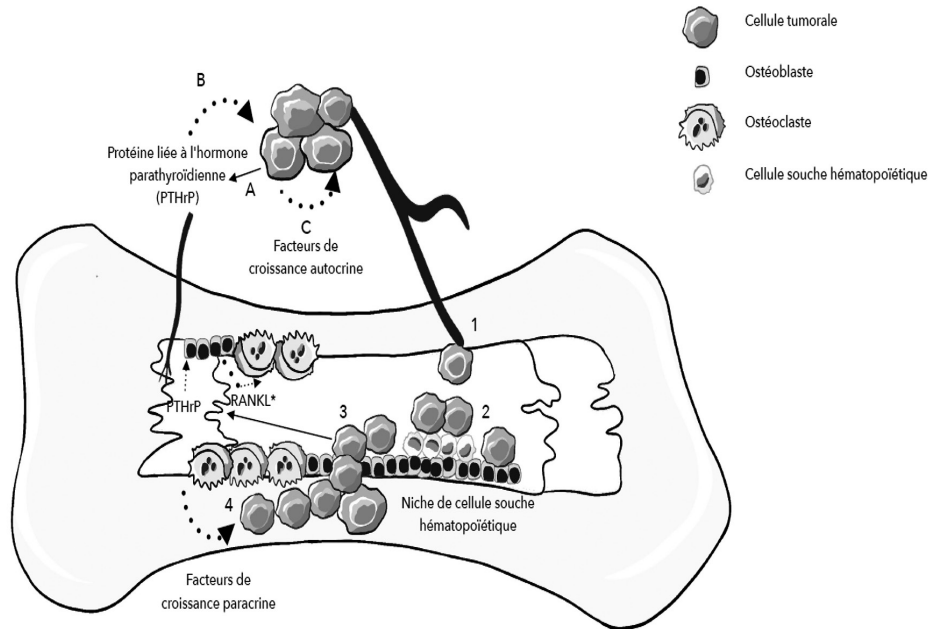


Figure 1. - **Métabolisme phospho calcique chez la femme non enceinte, enceinte et allaitante,** adapté de Tsoordi E, Anastasilakis AD. *Parathyroid Disease in Pregnancy and Lactation: A Narrative Review of the Literature. Biomedicines. avr 2021; 9(5): 475.*

entraîne le décès des souris tandis qu'une forme tronquée est responsable d'une létalité en post natal (19, 20). La PTHrP intervient dans les échanges phospho-calciques au niveau placentaire, et dans l'augmentation de l'hydroxylation de la 25OHVD. La PTHrP a été découverte en 1987, considérée initialement comme un facteur para néoplasique responsable de l'hypercalcémie humorale d'origine maligne (21, 22), et plus rarement bénigne (hypercalcémie humorale bénigne) (23). L'hypercalcémie humorale maligne est liée à l'augmentation de la réabsorption de calcium au niveau du tubule rénal et de la résorption osseuse (24). En effet, lorsqu'elle est produite en abondance par les tumeurs et libérée dans le sang circulant, la PTHrP stimule la résorption osseuse en se liant aux ostéoblastes afin de libérer RANKL, et la réabsorption rénale du calcium, en interagissant avec un récepteur couplé à la protéine G, commun de la PTH/PTHrP, de la PTH de type 1, PTH1R. La PTHrP peut agir de manière autocrine/intracrine pour favoriser la survie et la croissance



RANKL\* (Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) : Récepteur activateur du facteur nucléaire  $\kappa$ B ligand

Figure 2. - **Modèle d'action de la PTHrP et des facteurs systémiques s**  
**écrétés par les tumeurs dans l'ostéolyse.** Adapté de « *Non parathyroid hypercalcemia Goltzman D.*  
*Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 77-90* ».

des cellules tumorales (figure 2) (25). Les homologies limitées de séquence au niveau de leurs domaines amino-terminaux leur permettent d'avoir des actions équivalentes sur ce récepteur (26). Cependant même si la PTH et le facteur paracrine PTHrP activent le même récepteur, le résultat de cette stimulation peut être différent sur le plan physiologique et pharmacologique.

Le rôle de la PTHrP en tant qu'hormone principalement paracrine et/ou autocrine a été mis en évidence une dizaine d'années après sa caractérisation initiale. Ses fonctions physiologiques sont complexes et associent la régulation du tonus des muscles lisses (vasculaires, intestinaux, utérins, vésicaux), la régulation du transport transépithélial (rénal, placentaire, oviducte, glande mammaire) du calcium, et la régulation du développement, de la différenciation et de la prolifération des tissus et des organes (27). On retrouve une synthèse importante de PTHrP au niveau du placenta, mais également dans les membranes fœtales et le liquide amniotique (28, 29) puis par la glande mammaire (14). La PTHrP a également un rôle dans la vasodilatation et pourrait ainsi contribuer à la genèse de pathologies telles que la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin (RCIU), dans lesquelles la résistance vasculaire placentaire est augmentée (30). La calcitonine sécrétée par les cellules C thyroïdiennes, mais également par le sein et le placenta est également modifiée et augmente pendant la grossesse (31). Elle est connue pour son rôle dans l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique, l'inhibition de la sécrétion de prolactine et des effets sur l'échange de calcium entre la mère et le fœtus. Lorsque le calcium sérique est normal la calcitonine est le principal régulateur de l'hydroxylation rénale de la 25OHVD en 1,25(OH)<sup>2</sup>VD (32).

Les transferts actifs de calcium à travers le placenta entraînent des taux élevés de calcium ionisé au niveau du sang du cordon (13, 24). Quand le nouveau-né est séparé du placenta les taux de PTH sont relativement bas et il apparaît une hypocalcémie relative les 2-3 jours post nataux majorée dans le cas des fœtus nés de mères ayant des HPP (24). Cette hypocalcémie néonatale parfois sévère dans le cadre de l'HPP est liée à l'absence de développement des parathyroïdes du fœtus pendant la grossesse en raison de l'hypercalcémie prolongée (24).

L'expansion volumique durant la grossesse est responsable d'une diminution de l'albumine, elle s'associe à une augmentation de la filtration rénale responsable d'une chute de la calcémie totale en fin de grossesse alors que le calcium sérique corrigé à l'albumine reste normal et stable durant les trois trimestres (14, 33, 34). Cette baisse de la calcémie totale peut masquer une HPP modérée, compliquant le diagnostic (35, 36).

### **DÉFINITION DE LA CRISE HYPERCALCÉMIQUE**

L'hypercalcémie maligne ou crise hypercalcémique n'a pas de définition consensuelle mais la plupart des études s'accordent sur une calcémie corrigée à l'albumine supérieure ou égale à 3,5 mmol/l (14 mg/dl) associée à la présence d'un dysfonctionnement de plusieurs organes (lié à celle-ci de manière directe ou indirecte à cette augmentation) (37). Le diagnostic doit également être envisagé chez les patients présentant des symptômes graves malgré une hypercalcémie moins marquée. L'atteinte cardiaque est fréquente et retrouve des anomalies à type d'arythmies, de blocs auriculo ventriculaires complets voire un arrêt cardiaque (38).

Lors d'une élévation critique de la calcémie et particulièrement lorsqu'elle est  $> 4$  mmol/l l'atteinte rénale et neurologique sont fréquentes. L'atteinte néphrologique est responsable d'une polyurie puis d'une oligurie et enfin une anurie, et est potentiellement mortelle. L'atteinte neurologique se manifeste par des troubles de la vigilance allant jusqu'au coma (1). La déshydratation est toujours présente et devrait entraîner une hypotension, mais l'hypercalcémie augmente le tonus vasculaire, de sorte que la tension artérielle est majorée donnant une information inexacte de la sévérité de la déplétion volumique (38).

### **DIAGNOSTIC ET CONSÉQUENCES CLINIQUES DE L'HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE ET EN PARTICULIER DE LA CRISE HYPERCALCÉMIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

Nous aborderons principalement les aspects cliniques de l'hypercalcémie liée à l'hyperparathyroïdie primaire. L'hypercalcémie peut être asymptomatique ou pauci symptomatique lorsqu'elle est  $< 2.8$  mmol/l. Les manifestations cliniques les plus fréquentes associent des troubles digestifs telles que la constipation, les nausées, vomissements mais également l'asthénie, les crampes et faiblesse musculaire, et des signes neurologiques plus graves avec une confusion ou des changements de personnalité allant de l'irritabilité au coma, des signes néphrologiques tels qu'une polyurie, des lithiases rénales, voire néphrocalcinose ou insuffisance rénale. On note également un risque de pancréatite, notamment nécrotique, majoré lors de la crise hypercalcémique versus l'hypercalcémie moins sévère (3). On retrouve dans l'HPP une diminution de la densité osseuse particulièrement fréquente aux endroits où la proportion d'os cortical est élevée, comme le tiers distal du radius, et évoluant parfois jusqu'à l'ostéoporose (39, 40).

La mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients souffrant d'une hypercalcémie modérée à sévère dans l'HPP (41). L'hypercalcémie sévère est responsable d'un raccourcissement de l'intervalle QT, exposant le patient à un risque d'arythmie potentiellement grave. L'accumulation de calcium peut également favoriser la nécrose de la bande de contraction (au niveau des sarcomères) du myocarde, pouvant altérer la capacité de relaxation diastolique. Une dysfonction diastolique, des calcifications de la valve aortique, de l'anneau mitral, du septum et du myocarde ont été décrits (42). L'hypertrophie du ventricule gauche est controversée et certaines études plus récentes retrouvent plutôt une diminution isolée de la fraction d'éjection (43). De la même manière des données contradictoires existent quant à l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média dans l'HPP (39).

### *Pendant la grossesse*

Au cours de l'hypercalcémie les femmes enceintes sont plus rarement asymptomatiques, environ 24 % d'entre elles seulement (44). On retrouve les symptômes classiques retrouvés dans l'hypercalcémie, mais également l'anorexie ou des céphalées inhabituelles, directement corrélés au taux de calcémie (14, 35, 36, 44, 45). De crises d'épilepsie ont également été rapportées (44). L'hypercalcémie liée à l'HPP pendant la grossesse peut rester longtemps méconnue du fait de symptômes considérés comme habituels pendant la grossesse, tels que les vomissements, les nausées, la constipation, les malaises (46, 47). On note également une majoration du stress et de l'anxiété liée à l'hypercalcémie et exacerbée pendant la grossesse (48). La littérature est assez pauvre dans la description des crises hypercalcémiques pendant la grossesse ou en post partum immédiat.

Mais l'hypercalcémie pendant la grossesse peut augmenter le risque de morbidité maternelle et en particulier le risque de pré éclampsie présent dans 25 % des cas d'HPP (46, 49, 50). Dans la littérature, certes assez ancienne, on retrouve une prévalence de certaines complications maternelles dépassant 67%, en particulier les lithiases rénales (24-36%), et l'*hyperemesis gravidarum* (35) mais également de pancréatite (7-13%) (51-54). Certaines études retrouvent un risque de fausses couches 3 à 5 fois plus importantes chez les mères ayant une HPP (55).

### *Les complications fœtales*

Les complications néonatales sont sévères et parfois mortelles (56). Lors de l'HPP avec hypercalcémie sévère on note une incidence plus élevée de complications périnatales (53 contre 12,5 %) et néonatales graves (24 contre 2,5 %) chez les femmes enceintes ayant refusé la chirurgie pendant leur grossesse versus celles qui ont été opérées de l'adénome parathyroïdien (11). L'hypocalcémie néonatale est une des complications les plus observées allant parfois jusqu'à la crise de téτανie (31, 57). Elle est liée à la sidération du tissu parathyroïdien fœtal à la naissance et à l'interruption soudaine du transport placentaire du calcium (2). Classiquement la sévérité est corrélée à l'importance de l'hypercalcémie. Un retard de croissance intra utérin et un risque de fausse couche est décrit (18). La plupart des études décrivent un risque de complications materno-foetales présent dès la présence d'une hypercalcémie modérée mais croissant parallèlement au taux de calcémie (58, 59). D'autres ne retrouvent pas de risque obstétrical dans le cadre d'élévation modérée de la calcémie (35).

À noter que la forme homozygote de l'hypercalcémie hypocalciurie familiale (FHH) est responsable d'une hyperparathyroïdie néonatale sévère qui nécessitera une parathyroïdectomie subtotale durant la période néonatale (48).

## DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE LA CRISE HYPERCALCÉMIQUE EN PARTICULIER CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'HPP pendant la grossesse est la cause la plus fréquente d'hypercalcémie (2), mais ne représente cependant que 1 % des patients atteints d'HPP (40). Elle associe classiquement pendant la grossesse une hypercalcémie (calcium ionisé sérique élevé ou calcium ajusté à l'albumine) avec un taux de parathormone (PTH) non freiné (60). Les formules permettant le calcul de la calcémie ajustée à l'albumine sont : Calcium corrigé (mmol/L) = calcium total mesuré + (40 - albumine sérique) × 0,02 Calcium corrigé (mg/dL) = Ca(mg/dL) total mesuré + 0,8 (4,0 - albumine sérique (g/dL)). Les taux de PTH peuvent diminuer en raison de l'augmentation physiologique de la PTHrP, et le diagnostic d'HPP chez la femme enceinte doit être évoqué en présence d'une hypercalcémie avec une PTH non freinée. Il est important du fait du jeune âge des parturientes, pour la plupart inférieur à 40 ans de rechercher une étiologie génétique, présente dans environ 10 % des cas car leur prise en charge nécessite une expertise spécifique (53,61).

Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (due à une mutation germinale du suppresseur de tumeur MEN1, qui code pour la protéine menine), type 2A (due à des mutations germinales activatrices du proto-oncogène RET) ou de type 4 (mutation du gène CDKN1B) sont considérées en priorité, puis, le syndrome familial d'hypercalcémie hypocalciurique (FHH), la tumeur HPT-tumeur de la mâchoire (HPT-JT) (liée à des mutations germinales du suppresseur du cycle de division cellulaire 73 (CDC73)) (62), les anomalies du récepteur sensible au calcium (CaSR) et l'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIPH) (36, 53). La FIPH est un groupe de maladies autosomiques dominantes causées par un dysfonctionnement du récepteur de détection du calcium (CaSR) et de ses protéines de signalisation en aval, entraînant une hypercalcémie généralement asymptomatique (63). Le diagnostic différentiel entre FHH et l'HPP chez la femme enceinte peut parfois être difficile du fait de l'augmentation physiologique de la calciurie pendant la grossesse (40, 63). Cependant, des concentrations de PTH > 2 fois la limite supérieure de la normale sont plutôt évocatrices d'une HPP (après correction d'un éventuel déficit en vitamine D) (64). Il est également informatif d'avoir des bilans antérieurs à la grossesse permettant d'analyser l'ancienneté et la cinétique de l'hypercalcémie (40).

Certaines mutations des suppresseurs de tumeurs MEN1 et CDC73, qui sont associées aux syndromes MEN1 et HPP-tumeur de la mâchoire, sont également présentes dans certaines formes non familiales de tumeurs parathyroïdiennes. Ainsi, des mutations somatiques de MEN1 ont été retrouvées dans des adénomes parathyroïdiens sporadiques alors que les mutations somatiques (et germinales) de CDC73 ont été mis en évidence dans des carcinomes parathyroïdiens. Cependant, aucune mutation somatique de RET ou de CaSR n'a été détectée dans les tumeurs parathyroïdiennes sporadiques (11).

## L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE L'HPP

L'exploration bilatérale du cou sous anesthésie générale a longtemps été préconisée pour le traitement définitif de l'HPP. Cependant, les progrès de l'imagerie préopératoire ont permis une approche chirurgicale ciblée sur la lésion (65, 66). En effet la localisation de l'adénome, en particulier lors de la crise hypercalcémique, permet de réaliser une anesthésie plus courte dans le cadre d'une chirurgie minimale invasive et ainsi de diminuer la morbidité opératoire en particulier durant la grossesse. Cependant, durant la grossesse, hormis l'échographie, les examens irradiant doivent être évités et la chirurgie cervicale

exploratrice représente le choix de première intention (46). La cytoponction à l'aiguille fine d'une lésion douteuse notamment kystique ou intra thyroïdienne permet également de confirmer le diagnostic (54, 67). Les adénomes parathyroïdiens sont plus fréquemment médiastinaux et plus importants en taille au cours des crises hypercalcémiques versus une hypercalcémie modérée dans le cadre d'une HPP (3, 7).

### *L'échographie cervicale*

Elle est l'examen de choix, peu coûteuse et facile à réaliser y compris pendant la grossesse. Elle a une sensibilité de 76 % à 87 % en fonction des opérateurs et une spécificité de 94 % à 96 % (68). La sensibilité de l'échographie est cependant plus faible (15 à 35 %) en cas de maladie multi glandulaire (69).

### *La scintigraphie technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile (99mTc-sestamibi)*

Elle est le deuxième examen de référence dans la localisation d'un (ou des) adénome parathyroïdien et permet également de détecter les lésions ectopiques intra-thoraciques. Elle est contre-indiquée durant la grossesse du fait de son potentiel irradiant. Mais son utilisation semble sans conséquence sur le développement fœtal. Le Consensus d'experts européens n'interdit pas son utilisation après analyse au cas par cas de la balance bénéfice risque (40).

### *La TEP-fluorocholine*

La tomographie par émission de positons (TEP)/tomodensitométrie (TDM) à la [18F] F-fluorocholine (FCH) est plus sensible que la scintigraphie au MIBI (70). Une méta analyse récente a montré que la TEP à la choline avait une sensibilité de 95 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 97 % et un taux de détection de 91 %. Elle est irradiante, mais moins que la scintigraphie sestamibi chez la mère par contre plus pour le fœtus et reste contre indiquée pendant la grossesse (71). Il est également discuté d'utiliser des doses de traceurs plus faibles dans le cadre de la grossesse (72).

### *La TEP-TDM Methionine*

Elle peut être une alternative lorsque les examens de première intention sont non concluants (69). Elle est contre indiquée pendant la grossesse.

### *L'IRM cervicale*

Elle permet de mettre en évidence un adénome ou une hyperplasie montrant une intensité de signal intermédiaire ou faible sur les images pondérées en T1 et une intensité de signal élevée sur les images pondérées en T2 (73). Dans une étude récente la sensibilité et la spécificité sont de plus de 97 % (74) Elle garde sa place dans les cas douteux lorsque la scintigraphie et/ou l'échographie sont négatives et n'est pas contre-indiquée durant la grossesse.

### *Tomographie assistée par ordinateur en 4 dimensions(4D-CT)*

C'est un examen particulièrement utile dans le contexte de lésions parathyroïdiennes multiples, de lésions parathyroïdiennes ectopiques et après une intervention chirurgicale cervicale, notamment si la scintigraphie sestamibi n'est pas disponible (69). Une revue systématique et une méta-analyse ont montré une sensibilité de 85 % et une spécificité de 93 % de la 4D-CT pour la détection des glandes parathyroïdes hyperfonctionnelles (75). Cet



examen n'est pas ou peu utilisé dans la localisation d'adénome parathyroïdien et en particulier pendant la grossesse car très irradiant (40).

Durant la grossesse, la chirurgie minimale invasive doit être privilégiée car elle limite le temps d'anesthésie. La localisation de l'adénome(s) doit être validée par deux examens concordants, l'échographie reste une méthode sensible et spécifique lorsqu'elle est réalisée par des opérateurs entraînés (65) et l'IRM peut également être réalisée. Le  $^{99m}\text{Tc}$ -setsamibi et le  $^{18}\text{F}$ -FCH ne sont pas recommandés chez la femme enceinte mais une analyse de la balance bénéfice risque est préconisée au cas par cas (40), en adaptant les doses de traceurs (72).

### **La mesure de la PTH dans le rinçage de l'aiguille de cytoponction**

La mesure de la PTH dans le rinçage de l'aiguille de cytoponction comme moyen de confirmer une lésion parathyroïdienne chez des personnes non enceintes est validée dans la littérature, avec une spécificité entre 95-100 %) et une sensibilité de 91-100 % bien meilleure que la scintigraphie pour l'identification des adénomes parathyroïdiens (70, 76). Le seuil de dépistage varie en fonction de la littérature: Ketha *et al.* proposent une concentration de PTH  $\geq 100$  pg/mL (spécificité de 100 % et une sensibilité de 82 %) pour l'identification du tissu parathyroïdien. La littérature est rare mais confirme son intérêt dans l'aide au diagnostic étiologique des HPP (54, 67, 77). La cytologie de la lésion parathyroïdienne est moins performante que le dosage de PTH sur liquide de rinçage de l'aiguille (78).

Ainsi lors de la grossesse l'échographie, la cytoponction avec dosage de la PTH sur liquide de rinçage de l'aiguille pourront être proposés notamment lors de l'absence de pathologie génétique (NEM) associée, et en particulier s'il y a un doute d'adénome parathyroïdien intra-thyroïdien ou lorsque l'adénome est kystique. Si les examens sont non concluants l'IRM et après discussion multi-disciplinaire la scintigraphie sestamibi ou la TEPcholine pourront être discutés durant la grossesse.

## **ÉTIOLOGIES DES HYPERCALCÉMIES À PTH BASSE**

Les étiologies PTH indépendantes sont moins fréquentes avec au premier rang les néoplasies malignes, responsables des hypercalcémies malignes humorales liées à la sécrétion de PTHrP. Celles-ci associent une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale, une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes qui sécrètent le TGF- $\beta$  qui stimule alors les cellules cancéreuses locales. Ces signaux réciproques os/cancer constituent un cercle vicieux, modulant ainsi probablement les lésions métastatiques osseuses ostéoblastiques (79, 80). Les métastases osseuses ostéolytiques peuvent également être responsables d'une hypercalcémie à PTH effondrée (81). Certaines études retrouvent une fréquence augmentée des adénomes parathyroïdiens dans les cancers du sein peu agressifs, compliquant ainsi le diagnostic étiologique de l'hypercalcémie (25, 82). Dans certains cancers, l'activité tumorale augmente la sécrétion de cytokines, telles que l'IL-6 et l'IL-1, et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes, ainsi qu'une forme soluble de RANKL, qui peuvent contribuer, avec ou sans PTHrP, à la lyse du squelette et à l'hypercalcémie (25, 82). Les carcinomes du sein, du poumon, des ovaires et des cellules rénales, les lymphomes, les leucémies et les myélomes multiples sont les tumeurs malignes les plus couramment associées aux lésions osseuses.

De manière exceptionnelle on retrouve dans la littérature des cas d'hypercalcémie associée à l'hypermétabolisme de PTHrP liée à une hyperplasie mammaire, régressive après

mastectomie bilatérale, ou administration de bromocriptine ou arrêt de la grossesse (23, 48, 83).

Chez les patients atteints de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose ou la tuberculose et dans certaines hémopathies tels que les lymphomes, l'hypercalcémie est liée à l'activité de la 25(OH)VD-1-hydroxylase ectopique (CYP27B1) exprimée dans les macrophages ou les cellules tumorales et de la formation de quantités excessives de 1,25(OH)<sup>2</sup>VD (37, 84).

Dans de rares cas, l'hypercalcémie gestationnelle peut être due à un trouble du catabolisme de la vitamine D causé par des mutations de perte de fonction dans le gène CYP24A1 qui est le principal inactivateur de la 1,25(OH)<sup>2</sup>VD (85), entraînant une hypervitaminose D, une hypercalcémie et une hypercalciurie. Dans ce cas il est fréquent d'observer une néphrocalcinose, des lithiases rénales et parfois une diminution de la densité osseuse (84, 86). La prévalence des mutations dans le gène CYP24A1 est inconnue (87). L'hyperthyroïdie peut être classiquement la cause d'une hypercalcémie et de rares cas de crises hypercalcémiques sont décrites dans la littérature (56). Cependant, les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'action des hormones thyroïdiennes sur l'os font encore l'objet de débats et sont incomplètement élucidés. Mundy *et al.* ont constaté que les os longs de rats foetaux cultivés avec des hormones thyroïdiennes présentaient une activité ostéoclastique significativement élevée avec une augmentation de la libération de calcium de 10 à 60 % et que les hormones thyroïdiennes avaient une action sur la croissance, le développement et le remodelage osseux (88, 89). Mosekilde *et al.* ont mis en évidence que les patients en hyperthyroïdie présentaient une atteinte de la corticale et une résorption accrue par rapport aux témoins (90). Certaines études antérieures ont suggéré que l'hyperthyroïdie entraînait une sensibilité accrue des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques aux catécholamines ainsi que de l'os à la PTH (43). Il a été démontré que l'IL-6 sérique et son récepteur soluble présentaient une corrélation positive avec le taux d'hormones thyroïdiennes chez les patients hyperthyroïdiens. Enfin les hormones thyroïdiennes agiraient indirectement en réprimant la transcription du gène CYP27B1 et modifieraient ainsi les taux de calcitriol (91).

L'insuffisance surrénalienne est également classiquement associée à une hypercalcémie, avec une prévalence cependant assez rare de 5,5% (92, 93). Les principaux mécanismes associent la diminution de l'excrétion rénale du calcium, l'augmentation de la résorption osseuse et, à un degré moindre, l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium. Il est probable que l'augmentation de la résorption osseuse soit liée à l'action de la TSH, du fait de la perte de son inhibition par les glucocorticoïdes (94). Une crise hypercalcémique peut ainsi survenir à l'introduction d'une opothérapie dans le cadre d'une hypothyroïdie chez un patient atteint de maladie d'Addison (93).

On peut également évoquer des étiologies plus exceptionnelles telles que certaines mycoses (histoplasnose, coccidioïdomycose), ou la lèpre (37). On retrouve dans la littérature des étiologies virales telles que l'HTLV (Human T-Lymphotropic Virus), VIH ou cytomégalovirus (54).

## ÉTILOGIES DES HYPERCALCÉMIES À PTH ÉLEVÉE

Il existe des situations à ne pas méconnaître où l'élévation de la PTH n'est pas primaire et n'est donc pas liée à une atteinte de la glande parathyroïdienne. Ainsi il existe plusieurs situations responsables d'élévation secondaire de la PTH :

- l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 60$  ml/min), celle-ci entraînant une diminution de l'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylation et, par conséquent, une baisse des taux actifs de vitamine D. L'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie et la diminution du taux de facteur de croissance des fibroblastes (FGF-23) constatées lors de l'insuffisance rénale entraînent une stimulation chronique des glandes parathyroïdes, induisant une hyperplasie qui peut éventuellement devenir autonome, hyperparathyroïdie tertiaire avec perte de la régulation de la sécrétion de PTH par le calcium (69) ;
- certains traitement tels que certains diurétiques, lithium, iSGLT2 (Inhibiteurs des co-transporteurs sodium glucose), denosumab, inhibiteur de la pompe à proton, anti-convulsifiants ;
- l'hypercalciurie avec calciurie  $> 250$  mg/24h (6.25 mmol/24h) chez les femmes, et  $> 300$  mg/24h (7.5 mmol/24h) chez les hommes.

L'HPP est généralement causée par un adénome parathyroïdien solitaire ( $\sim 85\%$ ), l'hyperplasie est moins fréquente, et le carcinome est extrêmement rare  $< 1\%$  (31).

Un traitement par lithium, peut être responsable d'une HPP le plus souvent associée à une hyperplasie des parathyroïdes, mais son utilisation pendant la grossesse est rare car responsable d'une forte morbidité fœtale et tératogénicité (95-97).

## **LA CRISE HYPERCALCÉMIQUE ET SA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE, EN PARTICULIER DANS LE CADRE DE LA GROSSESSE**

La prise en charge thérapeutique de la crise hypercalcémique découle de sa physiopathologie et doit être réalisée en urgence du fait du risque de mortalité (37, 98). Le pronostic des crises hypercalcémiques malignes dans un contexte de néoplasie connue est sombre, le traitement curatif du cancer en cause n'étant souvent plus possible. Le traitement est orienté vers les mécanismes médiateurs, la résorption osseuse ostéoclastique et l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium (37). Pendant la grossesse ces situation sont rares car principalement liée à une HPP.

La prise en charge de l'hypercalcémie dans le cadre de l'HPP est bien codifiée mais elle reste une problématique complexe et encore peu standardisée lorsqu'il s'agit d'une crise hypercalcémique au cours de la grossesse.

La crise hypercalcémique est une urgence thérapeutique et ne permet pas de différer la chirurgie en post-partum (45, 49). Dans le cadre de l'HPP la chirurgie de la lésion parathyroïdienne en cause est le traitement de choix. La plupart des patients en crise hypercalcémique sont traités de manière appropriée par une parathyroïdectomie rapide (recommandée au 2<sup>e</sup> trimestre pour les femmes enceintes), mais dans l'ensemble, les taux de réussite opératoire initiaux sont légèrement inférieurs à ceux des patients qui ne sont pas en crise (3). La chirurgie doit être effectuée une fois l'état du patient stabilisé, la calcémie abaissée en dessous de 3 mmol/l et le volume intravasculaire rétabli. Le délai moyen entre le début de la prise en charge et la chirurgie n'est pas codifié (37). Il apparait également important après l'ablation de la lésion responsable de l'hypercalcémie de monitorer de manière rapprochée la calcémie qui peut diminuer très rapidement et être ainsi responsable de complications fatales tel que l'infarctus du myocarde (99).

## LE TRAITEMENT MÉDICAL

L'hyperhydratation est la première étape, l'administration intraveineuse d'une solution saline isotonique permet de réhydrater le patient tout en favorisant la calciurie en augmentant le taux de filtration glomérulaire et en réduisant la réabsorption fractionnelle du calcium et du sodium (81). Celle-ci est d'autant plus importante que pendant la grossesse la crise hypercalcémique est souvent associée à des vomissements voir un *hyperemesis gravidarum*. Le déficit en vitamine D doit être substitué prudemment car même si elle favorise l'élévation de la PTH et limite le risque de hungry bone syndrome (100), elle est susceptible d'aggraver la crise hypercalcémique (2, 101).

La diurèse forcée n'a pas d'intérêt dans la crise hypercalcémique en particulier pendant la grossesse où le risque de déshydratation est important.

### *Les biphosphonates*

Dans l'hypercalcémie sévère les biphosphonates sont les plus utilisés, le chef de file étant le pamidronate. Ils sont des analogues synthétiques non hydrolysables du pyrophosphate. En se liant à l'hydroxyapatite osseuse, ils inhibent la résorption osseuse, diminuent la libération de calcium et donc les taux sériques de calcium, augmentent la densité minérale osseuse et améliorent la qualité des os (102). Ils sont préférentiellement incorporés dans les sites de remodelage ou de renouvellement osseux actif. Une partie des biphosphonates sera éliminée par le rein, l'autre partie sera stockée dans le squelette et sera très lentement libérée. L'acide zolédronique a une activité pouvant aller jusqu'à un an chez les femmes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique (103, 104). Une comparaison directe entre le pamidronate et l'acide zolédronique dans deux essais contrôlés randomisés a montré que l'acide zolédronique était supérieur au pamidronate en terme d'efficacité et de durée de la réponse (65,105). Les doses utilisées sont variables en fonction de la sévérité de l'hypercalcémie et de la fonction rénale, ainsi le pamidronate est utilisé à des doses de 60-90 mg en intra-veineux lent, et l'acide zolédronique entre 3 et 4 mg en intraveineux lent. Lorsque la fonction rénale est altérée avec une clairance < 30 ml/min il convient d'être très prudent du fait du risque de dégradation de la fonction rénale (106). Les biphosphonates traversent le placenta et des risques tératogènes ont été décrits chez l'animal (107). Plusieurs descriptions de cas cliniques dans la littérature sont cependant rassurants et ne retrouvent pas de complications chez les femmes ayant été exposées pendant leur grossesse (108-111). L'étude de Sokal *et al.* réalisée chez des patientes ayant été exposées aux biphosphonates met en évidence des complications néonatales non spécifiques notamment des fausses couches chez les femmes souffrant antérieurement de maladies systémiques (103).

Ils sont également utilisés dans les hypercalcémies d'origine malignes, associés aux glucocorticoïdes, ou à la calcitonine ou au denosumab.

### *La calcitonine*

Bien que la calcitonine soit un agent sûr et à action rapide, elle abaisse peu la concentration sérique de calcium de 1 à 2 mg/dl au maximum. Son utilisation dans la crise hypercalcémique est peu fréquente compte tenu de son action souvent insuffisante pour des taux de calcium sérique très élevés et la probabilité importante de tachyphylaxie (45). Elle a cependant l'avantage de ne pas passer le placenta et n'est donc pas contre-indiquée chez la femme enceinte, et peut être associée aux autres thérapeutiques (18, 102). Les doses utilisées

varient entre 100 et 400 UI sous cutanée toutes les six à huit heures. Dans la crise hypercalcémique il est préférable d'utiliser une perfusion intraveineuse avec au maximum 10 U.I./kg de poids corporel dans 500 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9% p/v sur une période d'au moins 6 heures.

### **Le cinacalcet**

Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui se lie au récepteur de détection du calcium (CaSR), et l'active pour qu'il réagisse à la concentration de calcium extracellulaire et réduise la sécrétion de PTH. Son utilisation doit être progressive en débutant à des doses de 30 mg et en augmentant sur 3 à 4 semaines (sans dépasser 90 mg 2 à 3 fois par jour) (106). Il permet en moyenne une réduction de 1 mg/dl de la calcémie avec un début d'action en 2 à 3 jours. Le CaSR est situé dans le placenta, le cinacalcet peut donc potentiellement altérer la fonction placentaire et inhiber le transport transplacentaire du calcium et n'est donc pas indiqué dans la grossesse (11). On retrouve dans les quelques cas décrits dans la littérature des cas, une hypocalcémie néonatale sévère chez les enfants nés de mamans exposées (112, 113). Certaines publications ne retrouvent pas de complication fœtale liée à l'utilisation de la molécule pendant la grossesse (48). On note également que les études sur modèles animaux n'ont pas permis de mettre en évidence un effet tératogène (112-114), cependant l'effet sur le squelette d'un enfant exposé *in utero* n'est pas connu (113).

### **Les anticorps monoclonaux**

Lorsque la chirurgie n'est pas possible immédiatement les anticorps monoclonaux offrent également une perspective intéressante. Ils sont notamment utilisés dans l'hypercalcémie d'origine tumorale et peuvent être associés aux autres traitements. Le denosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au ligand RANKL, il inhibe la maturation, l'activation et la fonction des ostéoclastes. Il est utilisé à la dose de 120 mg sous cutanée à répéter à la 1, 2 et 4<sup>e</sup> semaine, la dose doit être réduite en cas de clairance < 30 ml/min (106). Il a cependant un début d'action important, entre 3 à 10 jours, le rendant moins intéressant dans la crise hypercalcémique. Même si la littérature est encore pauvre dans le traitement de l'hypercalcémie sévère liée à l'HPP, on note quelques études qui apportent des résultats prometteurs (115, 116). Ainsi Eremkina *et al.* mettent en évidence une diminution du taux de calcium sérique jusqu'à 2,8 mmol/L en moyenne et une augmentation significative du débit de filtration glomérulaire au 7<sup>e</sup> jour de traitement permettant l'augmentation de la calciurie (115).

### **Les glucocorticoïdes**

Ils sont principalement utilisés dans le cadre des hypercalcémies d'origine tumorale en particulier lymphome et myélome mais également dans les granulomatoses (37). Plusieurs glucocorticoïdes peuvent être utilisés : 200 à 400 mg hydrocortisone en intraveineux sur 2 à 3 jours ou 60 mg/jour de prednisone pendant 7 jours. Dans les granulomatoses et les lymphomes ils diminuent l'absorption intestinale du calcium et inhibent la 1 $\alpha$ -hydroxylase et la production de 1,25(OH)<sup>2</sup>VD (106). Ils favorisent l'hyperglycémie et l'hypertension, et même si leur usage au cours de la grossesse est autorisé, des effets secondaires à long terme sur les enfants nés de mères exposées (arthrose, hypertension, stéatose hépatique, glomérulosclérose, dépression, diabète et stérilité) nécessite la prudence en attendant des études de plus grande ampleur (117).

### *L'hémodialyse*

L'amélioration des techniques d'hémodialyse et l'utilisation de dialysats pauvres en calcium ou sans calcium permettent d'utiliser de manière adaptée cette méthode dans l'hypercalcémie sévère, et la balance bénéfice-risque est positive (118). Cependant, elle peut abaisser les niveaux d'hormones importantes notamment la progestérone chez les femmes enceintes et peut provoquer des contractions utérines et ainsi un accouchement prématuré. La complication la plus fréquente de la dialyse est l'hypotension artérielle, pouvant être responsable d'une détresse foetale (119). Elle reste cependant un des traitements d'urgence lorsque l'hypercalcémie résiste aux traitements médicamenteux.

### *Le traitement chirurgical*

Plusieurs auteurs décrivent les bénéfices de la chirurgie seul traitement curatif, lors de la crise hypercalcémique liée à l'HPP mais aucun consensus n'est retrouvé lors de la grossesse, même si tous s'accordent sur sa nécessité (40).

De nombreux problèmes peuvent se poser :

La chirurgie doit être idéalement réalisée au cours du 2<sup>e</sup> trimestre, si le diagnostic est posé au cours du premier trimestre ou au dernier trimestre le risque est majoré pour le fœtus et la mère (1<sup>er</sup> trimestre organogénèse incomplète, 3<sup>e</sup> trimestre risque d'accouchement prématuré). Mêmes si plusieurs cas de chirurgie aux 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres sont décrits dans la littérature cela reste débattu (55, 56, 102), l'équipe de Norman *et al.* met en évidence un taux de fausses couches de 48 %, et principalement à 12,2 ± 4,5 semaines (soit fin du premier et début du deuxième trimestre) (55). Mais si la crise hypercalcémique n'est pas traitée rapidement le fait de retarder la parathyroïdectomie jusqu'au deuxième trimestre chez les patientes présentant une hypercalcémie réfractaire sévère supérieure à 3 mmol/L peut augmenter le risque de fausse couche, qui semble être trois à cinq fois plus élevé en l'absence de traitement efficace (55, 120). Si la crise hypercalcémique survient au dernier trimestre la décision de procéder à une intervention chirurgicale doit être individualisée en fonction du degré d'hypercalcémie, de la maturité foetale et des antécédents obstétricaux et du bénéfice risque (77).

L'anesthésie peut être locale (par bloc plexus cervical) ou générale mais si la lésion n'a pas été identifiée il sera nécessaire de réaliser une chirurgie exploratrice nécessitant un temps d'intervention plus long (119, 121).

Quelques cas d'ablation par radiofréquence percutanée échoguidée ont été rapportés au cours du deuxième trimestre de grossesse (121).

## **CONCLUSIONS**

La crise hypercalcémique est rare en particulier pendant la grossesse mais si elle n'est pas prise en charge rapidement elle peut être responsable d'une forte morbi-mortalité. La prise en charge étiologique et thérapeutique est complexe pendant la grossesse et il existe peu de recommandations. Le dernier consensus d'experts européens est basé sur des études de cas et quelques études observationnelles. L'étiologie la plus fréquente est l'HPP représentée par un adénome solitaire, toutefois chez les patientes jeunes il sera important de ne pas méconnaître une cause génétique en particulier une NEM. Le traitement curatif est la chirurgie,

mais celle-ci ne sera réalisée qu'après réduction minimale de la calcémie. Il apparaît important de proposer un dépistage universel de l'hypercalcémie en péri-conceptionnel ou au début de grossesse afin de dépister rapidement une anomalie pouvant évoluer vers la crise hypercalcémique.

**Remerciements :** Au Pr Goltzman pour son accord sur la reproduction de la figure issue de son manuscrit. Au Professeur Detoffol et au Dr Hafsi pour leur relecture du manuscrit.

**Service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition  
Avenue des flamboyants  
Centre Hospitalier de Cayenne,  
97300 Cayenne, Guyane française**

**Adresse pour la correspondance :** Nadia SABBAAH - Service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition  
- Avenue des flamboyants - Centre Hospitalier de Cayenne, 97300 Cayenne, Guyane française

**E-mail :** [nadia.sabbah@ch-cayenne.fr](mailto:nadia.sabbah@ch-cayenne.fr)

#### HYPERCALCEMIC CRISIS, PARTICULARLY DURING PREGNANCY

by **Nadia SABBAAH**  
(Cayenne, Guyane française)

#### ABSTRACT

A hypercalcemic crisis is a rare therapeutic emergency, which should not be overlooked, particularly during pregnancy, as it is associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality. The most frequent etiology, including during pregnancy, is primary hyperparathyroidism (PPH). Knowledge of phospho-calcium metabolism during pregnancy is important for understanding and interpreting the clinico-biological abnormalities observed in parathyroid pathology. Despite an expert consensus issued by the ESE (European Society of Endocrinology) on parathyroid pathologies, their management remains poorly codified, particularly in pregnant women. Diagnostic examinations and hypocalcemic treatments are mostly not recommended during pregnancy but are sometimes necessary to ensure optimal preparation for surgery. Surgery is the treatment of choice, particularly during pregnancy, and should ideally be performed in the 2nd trimester. A multi-disciplinary approach is required. The European expert consensus suggests systematic early detection of hypercalcemia in the beginning of pregnancy.

**Key-words:** hypercalcemic crisis, pregnancy, primary hyperparathyroidism, materno-fetal complications.

#### BIBLIOGRAPHIE

**1. Ziegler R.** Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2001; **12 Suppl 17**: S3-9. - **2. Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P.** Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine*. déc 2013; **44(3)**: 591-7. - **3. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC.** Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery*. oct 2010; **148(4)**: 807-12.-

Paris, 17-18 novembre 2023

**4. Wang CA, Guyton SW.** Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of 14 patients. *Ann Surg.* déc 1979; **190(6)**: 782-90. - **5. Sarfati E, Desportes L, Gossot D, Dubost C.** Acute primary hyperparathyroidism: experience of 59 cases. *Br J Surg.* sept 1989; **76(9)**: 979-81. - **6. Phitayakorn R, McHenry CR.** Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* juin 2008; **206(6)**: 1106-15. - **7. Muntaser A, Thelen A, Sehgal AR, McHenry CR.** Hyperparathyroid crisis: Characteristics and outcomes. *Am J Surg.* mars 2023; **225(3)**: 477-80. - **8. Pal R, Bhadada SK, Gupta N, Behera A, Aggarwal N, Aggarwal A, et al.** Primary hyperparathyroidism in pregnancy: observations from the Indian PHPT registry. *J Endocrinol Invest.* juill 2021; **44(7)**: 1425-35. - **9. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Mishra A, et al.** Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; **19(1)**: 100-5. - **10. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, et al.** Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med.* août 2016; **5(8)**: 2091-100. - **11. Eremkina A, Bibik E, Mirnaya S, Krupinova J, Gorbacheva A, Dobreva E, et al.** Different treatment strategies in primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Endocrine.* sept 2022; **77(3)**: 556-60. - **12. Carella MJ, Gossain VV.** Hyperparathyroidism and pregnancy: case report and review. *J Gen Intern Med.* 1992; **7(4)**: 448-53. - **13. Mestman JH.** Parathyroid Disorders of Pregnancy. *Semin Perinatol.* déc 1998; **22(6)**: 485-96. - **14. Kovacs CS.** Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* avr 2016; **96(2)**: 449-547. - **15. Parkes I, Schenker JG, Shufaro Y.** Parathyroid and calcium metabolism disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juin 2013; **29(6)**: 515-9. - **16. Fleet JC.** The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 15 sept 2017; **453**: 36-45. - **17. Young K, Beggs MR, Grimbley C, Alexander RT.** Regulation of 1 and 24 hydroxylation of vitamin D metabolites in the proximal tubule. *Exp Biol Med Maywood NJ.* juill 2022; **247(13)**: 1103-11. - **18. Kovacs CS.** Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev.* oct 2014; **94(4)**: 1143-218. - **19. Karaplis AC, Luz A, Glowacki J, Bronson RT, Tybulewicz VL, Kronenberg HM, et al.** Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev.* 1 févr 1994; **8(3)**: 277-89. - **20. Miao D, Su H, He B, Gao J, Xia Q, Zhu M, et al.** Severe growth retardation and early lethality in mice lacking the nuclear localization sequence and C-terminus of PTH-related protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 déc 2008; **105(51)**: 20309-14. - **21. Grill V, Rankin W, Martin TJ.** Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and hypercalcaemia. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. févr 1998; **34(2)**: 222-9. - **22. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, et al.** A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science.* 21 août 1987; **237(4817)**: 893-6. - **23. Khosla S, van Heerden JA, Gharib H, Jackson IT, Danks J, Hayman JA, et al.** Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia secondary to massive mammary hyperplasia. *N Engl J Med.* 19 avr 1990; **322(16)**: 1157. - **24. Sato K.** Hypercalcemia during Pregnancy, Puerperium, and Lactation: Review and a Case Report of Hypercalcemic Crisis after Delivery Due to Excessive Production of PTH-related Protein (PTHrP) without Malignancy (Humoral Hypercalcemia of Pregnancy). *Endocr J.* 2008; **55(6)**: 959-66. - **25. Goltzman D.** Nonparathyroid Hypercalcemia. *Front Horm Res.* 2019; **51**: 77-90. - **26. Martin TJ, Sims NA, Seeman E.** Physiological and Pharmacological Roles of PTH and PTHrP in Bone Using Their Shared Receptor, PTH1R. *Endocr Rev.* 16 juill 2021; **42(4)**: 383-406. - **27. Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S, Holt E, Orloff JJ, Yang KH, et al.** Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev.* janv 1996; **76(1)**: 127-73. - **28. Ferguson JE, Gorman JV, Bruns DE, Weir EC, Burtis WJ, Martin TJ, et al.** Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 sept 1992; **89(17)**: 8384-8. - **29. Tsourdi E, Anastasilakis AD.** Parathyroid Disease in Pregnancy and Lactation: A Narrative Review of the Literature. *Biomedicines.* 26 avr 2021; **9(5)**: 475. - **30. Yadav S, Yadav YS, Goel MM, Singh U, Natsu SM, Negi MPS.** Calcitonin gene-and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2014; **290(5)**: 897-903. - **31. Kovacs CS, Kronenberg HM.** Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation\*. *Endocr Rev.* 1 déc 1997; **18(6)**: 832-72. - **32. Zhong Y, Armbrrecht HJ, Christakos S.** Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene. *J Biol Chem.* 24 avr 2009; **284(17)**: 11059-69. - **33. Markestad T, Ulstein M, Aksnes L, Aarskog D.** Serum concentrations of vitamin D metabolites in vitamin D supplemented pregnant women. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986; **65(1)**: 63-7. - **34. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, et al.** Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AVIDD trial. *Nutr J.* 12 avr 2013; **12**: 47. - **35. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, Levy S, Toledano Y, Tsvetov G.** Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2015; **100(5)**: 2115-22. - **36. Kamenický P, Lecoq AL, Chanson P.** Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Ann Endocrinol.* juin 2016; **77(2)**: 169-71. - **37. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D.**



Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* mars 2015; **128(3)**: 239-45. - **38. Edelson GW, Kleerekoper M.** Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am.* janv 1995; **79(1)**: 79-92. - **39. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al.** Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 1 janv 2017; **28(1)**: 1-19. - **40. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al.** European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 1 févr 2022; **186(2)**: R33-63. - **41. Walker MD, Silverberg SJ.** Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2018; **14(2)**: 115-25. - **42. Purra S, Lone AA, Bhat MH, Misgar RA, Wani AI, Bashir MI, et al.** Cardiac structural and functional abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* févr 2022; **45(2)**: 327-35. - **43. Chen R, Song A, Wang O, Jiang Y, Li M, Xia W, et al.** The preliminary study on cardiac structure and function in Chinese patients with primary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol.* 2023; **14**: 1083521. - **44. Cherry TAD, Kauffman RP, Myles TD.** Primary hyperparathyroidism, hypercalcemic crisis and subsequent seizures occurring during pregnancy: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1 janv 2002; **12(5)**: 349-52. - **45. Yilmaz BA, Altay M, Değertekin CK, Çimen AR, İyidir ÖT, Biri A, et al.** Hyperparathyroid crisis presenting with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet.* 1 oct 2014; **290(4)**: 811-4. - **46. DiMarco AN, Meeran K, Christakis I, Sodhi V, Nelson-Piercy C, Tolley NS, et al.** Seventeen Cases of Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: A Call for Management Guidelines. *J Endocr Soc.* 1 mai 2019; **3(5)**: 1009-21. - **47. Lundgren E, Szabo E, Ljunghall S, Bergström R, Holmberg L, Rastad J.** Population based case-control study of sick leave in postmenopausal women before diagnosis of hyperparathyroidism. *BMJ.* 26 sept 1998; **317(7162)**: 848-51. - **48. Appelman-Dijkstra NM, Ertl DA, Zillikens MC, Rjenmark L, Winter EM.** Hypercalcemia during pregnancy: management and outcomes for mother and child. *Endocrine.* mars 2021; **71(3)**: 604-10. - **49. Schnatz PF, Curry SL.** Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv.* juin 2002; **57(6)**: 365-76. - **50. Hultin H, Hellman P, Lundgren E, Olovsson M, Ekbohm A, Rastad J, et al.** Association of parathyroid adenoma and pregnancy with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2009; **94(9)**: 3394-9. - **51. Dale AG, Holbrook BD, Sobel L, Rappaport VJ.** Hyperparathyroidism in Pregnancy Leading to Pancreatitis and Preeclampsia with Severe Features. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017; **2017**: 6061313. - **52. Hong MK, Hsieh CT, Chen BH, Tu ST, Chou PH.** Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis during the third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Med.* juin 2001; **10(3)**: 214-8. - **53. Ali D, Divilly P, Prichard R, O'Toole D, O'Shea D, Crowley RK.** Primary hyperparathyroidism and Zollinger Ellison syndrome during pregnancy: a case report. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 17 févr 2021; **2021**: 20-0130, EDM200130. - **54. Bansal S, Kaushik RM, Kaushik R, Modi S, Raghuvanshi S, Kusum A.** Primary hyperparathyroidism presenting as severe hypercalcemia with acute pancreatitis in pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 3 mai 2020; **36(5)**: 469-72. - **55. Norman J, Politz D, Politz L.** Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2009; **71(1)**: 104-9. - **56. Refardt J, Farina P, Hoesli I, Meier C.** Hypercalcemic crisis in third trimester: evaluating the optimal treatment strategy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* oct 2018; **34(10)**: 833-6. - **57. Parkes I, Schenker JG, Shufaro Y.** Parathyroid and calcium metabolism disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* **29(6)**: 515-9. - **58. Hu Y, Cui M, Sun Z, Su Z, Gao X, Liao Q, et al.** Clinical Presentation, Management, and Outcomes of Primary Hyperparathyroidism during Pregnancy. *Int J Endocrinol.* 2017; **2017**: 3947423. - **59. Cassir G, Sermer C, Malinowski AK.** Impact of Perinatal Primary Hyperparathyroidism on Maternal and Fetal and Neonatal Outcomes: Retrospective Case Series. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* juin 2020; **42(6)**: 750-6. - **60.** European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021) - PMC [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC8789028/> - **61. Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML.** Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; **14(1)**: 60-70. - **62. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Attar M, Head RT, Christie PT, et al.** Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2012; **97(10)**: E1995-2005. - **63. Jones AR, Hare MJ, Brown J, Yang J, Meyer C, Milat F, et al.** Familial Hypocalcemic Hypercalcemia in Pregnancy: Diagnostic Pitfalls. *JBM R Plus.* juin 2020; **4(6)**: e10362. - **64. Firek AF, Kao PC, Heath H.** Plasma intact parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia: greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1991; **72(3)**: 541-6. - **65. Minisola S, Cipriani C, Diacinti D, Tartaglia F, Scillitani A, Pepe J, et al.** Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* janv 2016; **174(1)**: D1-8. - **66. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al.** The surgical

management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014; **99(10)**: 3595-606. - **67. Sabbah N, Demar M, Sogbo F, Zappa M, Alsibai KD, Amroun H, et al.** Recurrent vomiting and confusion in pregnancy: hypercalcaemia due to parathyroid adenoma. *The Lancet.* 1 juill 2023; **402(10395)**: 62-3. - **68. Shangold MM, Dor N, Welt SI, Fleischman AR, Crenshaw MC.** Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* avr 1982; **37(4)**: 217-28. - **69. Lalonde MN, Correia RD, Sykktiotis GP, Schaefer N, Matter M, Prior JO.** Parathyroid Imaging. *Semin Nucl Med.* juill 2023; **53(4)**: 490-502. - **70. Giusti M, Dolcino M, Vera L, Ghiara C, Massaro F, Fazzuoli L, et al.** Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue. *J Zhejiang Univ Sci B.* mai 2009; **10(5)**: 323-30. - **71. Tay D, Das JP, Yeh R.** Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines.* 6 avr 2021; **9(4)**: 390. - **72. Triantafyllidou M, Strobel K, Leiser A, Fischli S.** Localisation of ectopic mediastinal parathyroid adenoma by 18F-fluorocholine PET/CT. *BMJ Case Rep.* 28 mars 2018; **2018**: bcr2017222089, bcr-2017-222089. - **73. Petranović Ovcariček P, Giovannella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, et al.** The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2021; **48(9)**: 2801-22. - **74. Argirò R, Diacinti D, Sacconi B, Iannarelli A, Diacinti D, Cipriani C, et al.** Diagnostic accuracy of 3T magnetic resonance imaging in the preoperative localisation of parathyroid adenomas: comparison with ultrasound and 99mTc-sestamibi scans. *Eur Radiol.* nov 2018; **28(11)**: 4900-8. - **75. Wan QC, Li JF, Tang LL, Lv J, Xie LJ, Li JP, et al.** Comparing the diagnostic accuracy of 4D CT and 99mTc-MIBI SPECT/CT for localizing hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 1 mars 2021; **42(3)**: 225-33. - **76. Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ, Ahn SS, Son EJ, et al.** Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound-directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in the samples. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juill 2009; **19(7)**: 743-8. - **77. Pothiwala P, Levine SN.** Parathyroid surgery in pregnancy: review of the literature and localization by aspiration for parathyroid hormone levels. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* déc 2009; **29(12)**: 779-84. - **78. Ketha H, Lasho MA, Algeciras-Schimmich A.** Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine-needle aspiration biopsy (FNAB) washings. *Clin Biochem.* janv 2016; **49(1-2)**: 16-21. - **79. DeMauro S, Wysolmerski J.** Hypercalcemia in breast cancer: an echo of bone mobilization during lactation? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* avr 2005; **10(2)**: 157-67. - **80. Solimando DA.** Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 nov 2001; **58 Suppl 3**: S4-7. - **81. Clines GA, Guise TA.** Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer.* sept 2005; **12(3)**: 549-83. - **82. Fierabracci P, Pinchera A, Miccoli P, Conte PF, Vignali E, Zaccagnini M, et al.** Increased prevalence of primary hyperparathyroidism in treated breast cancer. *J Endocrinol Invest.* mai 2001; **24(5)**: 315-20. - **83. Eller-Vainicher C, Ossola MW, Beck-Peccoz P, Chiodini I.** PTHrP-associated hypercalcemia of pregnancy resolved after delivery: a case report. *Eur J Endocrinol.* 1 avr 2012; **166(4)**: 753-6. - **84. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R.** Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* oct 2016; **37(5)**: 521-47. - **85. Arnold N, O'Toole V, Huynh T, Smith HC, Luxford C, Clifton-Bligh R, et al.** Intractable hypercalcaemia during pregnancy and the postpartum secondary to pathogenic variants in CYP24A1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 21 nov 2019; **2019**: 19-0114, EDM190114. - **86. Griffin TP, Joyce CM, Alkanderi S, Blake LM, O'Keefe DT, Bogdanet D, et al.** Biallelic CYP24A1 variants presenting during pregnancy: clinical and biochemical phenotypes. *Endocr Connect.* juin 2020; **9(6)**: 530-41. - **87. Schoenmakers I, Piec I, Baban S, Bärebring L, Green D, Washbourne CJ, et al.** Gestational hypercalcemia: Prevalence and biochemical profile. *J Steroid Biochem Mol Biol.* mai 2020; **199**: 105611. - **88. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG.** Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest.* sept 1976; **58(3)**: 529-34. - **89. Hong AR, Kang HC.** Evaluation and Management of Bone Health in Patients with Thyroid Diseases: A Position Statement of the Korean Thyroid Association. *Endocrinol Metab.* 27 avr 2023; **38(2)**: 175-89. - **90. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, Myhre-Jensen O, Schwartz Sorensen N.** Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh).* juill 1977; **85(3)**: 515-25. - **91. Kozai M, Yamamoto H, Ishiguro M, Harada N, Masuda M, Kagawa T, et al.** Thyroid hormones decrease plasma 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D levels through transcriptional repression of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene (CYP27B1). *Endocrinology.* févr 2013; **154(2)**: 609-22. - **92. Walsler M, Robinson BH, Duckett JW.** The hypercalcemia of adrenal insufficiency. *J Clin Invest.* avr 1963; **42(4)**: 456-65. - **93. Choo KS, Yew J, Tan EJH, Puar THK.** Case Report: Hypercalcemia as a manifestation of acute adrenal crisis precipitated by flucanazole use, and a review of the literature. *Front Endocrinol.* 2023; **14**: 1168797. - **94. Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli ME, Busnardo B, Boscaro M.** Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. *J Endocrinol Invest.* juin 1992; **15(6)**: 437-41. - **95. Broome JT, Solorzano CC.** Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocr*

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

*Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2011; **17 Suppl 1**: 31-5. - **96. Saunders BD, Saunders EFH, Gauger PG.** Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg.* nov 2009; **33(11)**: 2314-23. - **97. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al.** Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* août 2018; **5(8)**: 644-52. - **98. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long WD, Carling T, Udelsman R.** Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World J Surg.* févr 2011; **35(2)**: 331-5. - **99. Kong H, Zhang Z, Zhang H.** Anesthetic considerations in hyperparathyroid crisis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 8 janv 2021; **100(1)**: e24216. - **100. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy N a. T.** Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* mars 2013; **168(3)**: R45-53. - **101. Asghar A, Ikram M, Islam N.** A case report: Giant cystic parathyroid adenoma presenting with parathyroid crisis after Vitamin D replacement. *BMC Endocr Disord.* 28 juill 2012; **12**: 14. - **102. Rey E, Jacob CE, Koolian M, Morin F.** Hypercalcemia in pregnancy - a multifaceted challenge: case reports and literature review. *Clin Case Rep.* oct 2016; **4(10)**: 1001-8. - **103. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, Beghin D, Mariette X, Seror R.** Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* janv 2019; **30(1)**: 221-9. - **104. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 3 mai 2007; **356(18)**: 1809-22. - **105. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 janv 2001; **19(2)**: 558-67. - **106. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, Marcocci C, Murad MH, Piggott T, et al.** Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 15 févr 2023; **108(3)**: 507-28. - **107. French AE, Kaplan N, Lishner M, Koren G.** Taking bisphosphonates during pregnancy. *Can Fam Physician Med Fam Can.* oct 2003; **49**: 1281-2. - **108. Koren R, Neeman O, Koren S, Benbassat CA.** Humoral hypercalcemia of pregnancy treated with bisphosphonates. *Arch Endocrinol Metab.* févr 2018; **62(1)**: 125-8. - **109. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G.** Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* déc 2008; **30(12)**: 1146-8. - **110. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O.** The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol.* 1 nov 2006; **22(4)**: 578-9. - **111. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al.** Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* mars 2009; **44(3)**: 428-30. - **112. Vera L, Oddo S, Di Iorgi N, Bentivoglio G, Giusti M.** Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports.* 20 déc 2016; **10(1)**: 361. - **113. Rubin MR, Silverberg SJ.** Use of Cinacalcet and 99mTc-sestamibi Imaging During Pregnancy. *J Endocr Soc.* 1 sept 2017; **1(9)**: 1156-9. - **114. Horjus C, Groot I, Telting D, van Setten P, van Sorge A, Kovacs CS, et al.** Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* août 2009; **22(8)**: 741-9. - **115. Eremkina A, Krupinova J, Dobрева E, Gorbacheva A, Bibik E, Samsonova M, et al.** Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* oct 2020; **9(10)**: 1019-27. - **116. Jadhao P, Mangaraj S.** Utility of denosumab therapy in management of severe hypercalcaemia caused by primary hyperparathyroidism - Case report with review of literature. *J R Coll Physicians Edinb.* 24 févr 2023; 14782715231159741. - **117. Wang J, Chen F, Zhu S, Li X, Shi W, Dai Z, et al.** Adverse effects of prenatal dexamethasone exposure on fetal development. *J Reprod Immunol.* juin 2022; **151**: 103619. - **118. Bentata Y, El Maghraoui H, Benabdelhak M, Haddiya I.** Management of hypercalcaemic crisis in adults: Current role of renal replacement therapy. *Am J Emerg Med.* juin 2018; **36(6)**: 1053-6. - **119. Zeng H, Li Z, Zhang X, Wang N, Tian Y, Wang J.** Anesthetic management of primary hyperparathyroidism during pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore).* déc 2017; **96(51)**: e9390. - **120. Beck AJ, Reddy VM, Sulkin T, Browne D.** Management of severe and symptomatic primary hyperparathyroidism in the first trimester of unplanned pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet].* 1 sept 2022 [cité 2 juill 2023]; 2022(1). Disponible sur: <https://edm-bioscientifica-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/view/journals/edm/2022/1/EDM21-0203.xml> - **121. Zhang X, Xu N, Wu Y, Huang B, Liu X, Yuan F.** Novel approaches for the management of primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2018; **89(4)**: 526-7.

NOTES