

# Hypercalcémie génétique

CORMIER Catherine

Hopital Cochin

Paris



# Hypercalcémie

**PTH  
haute**

PTH nle  
inadaptée

**PTH  
basse**

**Hypercalcémie  
Parathyroïdienne: HPP**

**Hypercalcémie  
“non parathyroïdienne”**

**HPP génétique**

Forme  
syndromique

OUI

125OHD 2 basse ou nle  
Hyperthyroïdie, méta...

**génétique**

Hypophosphatémie  
**Dysplasie métaphysaire  
de Jansen gène R PTH**

125OHD 2 élevée ou nle  
granulomatose

**génétique:**

- Phosphore non bas
- hypersensibilité vitD CYP24A1**
- hypophosphatémie **NPT2A**
- Phosphatase alcaline basse
- Hypophosphatasie  
mutation ALPL**

NON  
« isolée »

FIHP : Hyperparathyroïdie primaire isolée familiale  
HHF : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale Bénigne

FIHP : NEM1 – CDC73- CaSR – CDKN1a – 2b – 2c  
HHF : CaSR – GNA11 – AP2S1

NEM1 : Ménine  
NEM2A : RET  
NEM4 : CDKN1b  
HPT-JT : CD73 (parafibromine / HRPT2)

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1  
NEM2A : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2  
NEM4 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4  
HPT-JT : Hyperparathyroïdie primaire – Tumeurs de la mâchoire

**Hypercalcémie d'origine  
parathyroïdienne**



10% HPP sont d'origine génétique

**Forme syndromique**



**OUI**



**NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1  
NEM2A : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2  
NEM4 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4  
HPT-JT : Hyperparathyroïdie primaire – Tumeurs de la mâchoire**



**NEM1 : Ménine  
NEM2A : RET  
NEM4 : CDKN1b  
HPT-JT : CD73 (parafibromine / HRPT2)**

## Difficultés pour distinguer sporadique ou familiale

- Cas sporadique :  
histoire familiale peut manquer,  
parents non investigués ou  
décédés avant apparition de symptômes
- HPP due à mutation de novo :  
risque pour enfants du patient

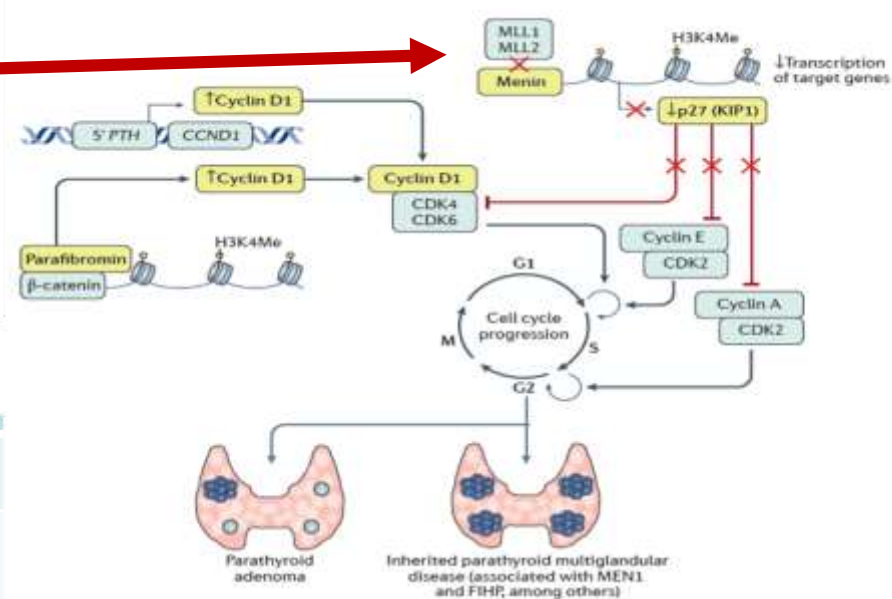
# Quand chercher anomalies génétiques devant hypercalcémie parathyroïdienne: **Tableau syndromique**

## **Polyendocrinopathies tumorales**

- **NEM1:** **HPP 95 %, 2% des HPP hyperplasiques**  
gastrinome, insulinome, adénome hypophysaire, prolactinome, hyperplasie surrénale
- **NEM2A:**  
cancer médullaire thyroïde 100%, phéochromocytome 50 %  
**HPP plus tardif dans 10 %, adénome à l'histo**
- **NEM4 :** même phénotype que NEM1
- **Syndrome d'HPP familiale-jaw tumor syndrome :**  
**HPP <10 ans 80%, adénome surtout, multiple atypique**  
**ou cancer (15 à 20 % HPP)** méta pulmonaire <20 ans  
Fibrome ossifié bénin mandibule 30%, kyste rein, t utérus

# NEM 1

## NEM 1 : Inactivation bi-allélique de la ménine



Prévalence	2-3/100 000
Génétique	Inactivation gène supress tumeur MEN1codant <b>ménine</b>
Transmission	<b>Autosomique dominant</b> – pénétrance 90% à 40 ans
Clinique	<b>HPP dans 75-95%.2% des HPP</b> Début 20-25 ans, Ratio 1/1 alors que dans HPP sporadique 3 F/1H <b>ostéoporose +fréquente ancienneté HPP</b> Atteinte multiglandulaire, non synchrone,souvent ectopique, <b>récidive fréquente 50% 12 ans après PTX</b>
Atteintes associées	<b>Adénome hypophysaire (15-55%)</b> <b>Tumeurs gastro-pancréatiques (&gt;50%)</b> gastrinome,insulinome
Bilan spécifique	+/- TDM ou IRM recherche glande ectopique
Traitement	<b>Parathyroïdectomie si ostéoporose,</b> <b>idem HPP sporadique sauf age&lt; 50 ans</b> <b>subtotale (3+1/2) thymectomie,</b> laisser la glande la plus normale macroscopiquement donc pas de mini invasive

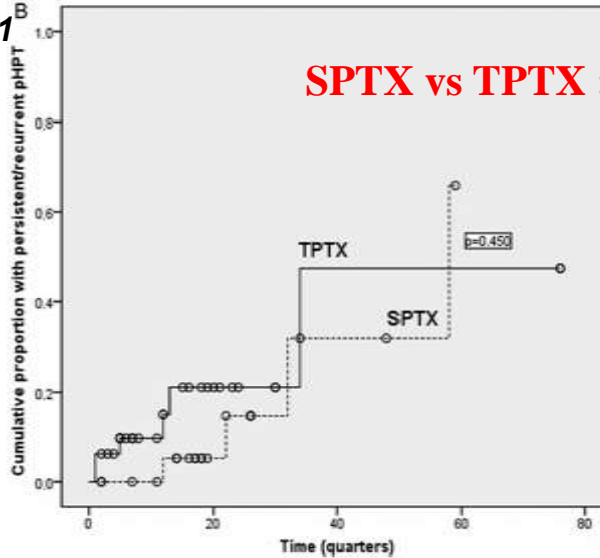
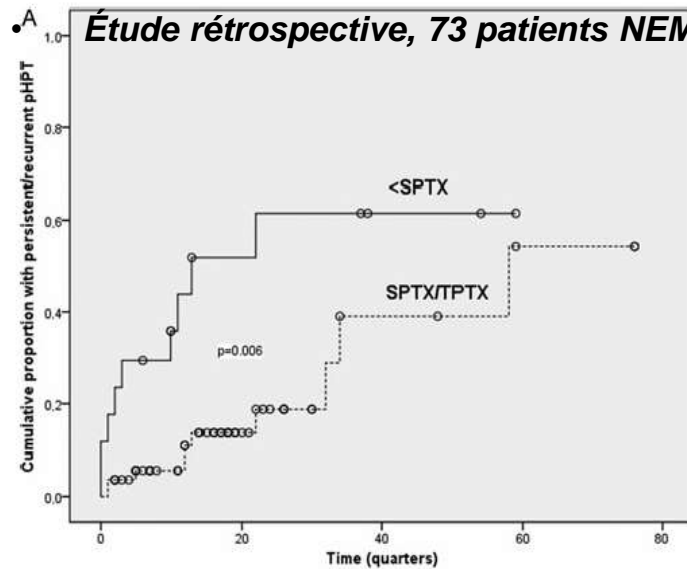
*Bilzekian, Nature review, 2016*

*Thakker et al, JCEM, 2012*

# NEM 1 : sub-totale parathyroïdectomie (+thymus) persistance/récurrence hypoparathyroïdie selon chirurgie

- **Duch NEM1 Study Group, Pays Bas**

• **Étude rétrospective, 73 patients NEM1**



**SPTX vs TPTX : pas de différence de récurrence**

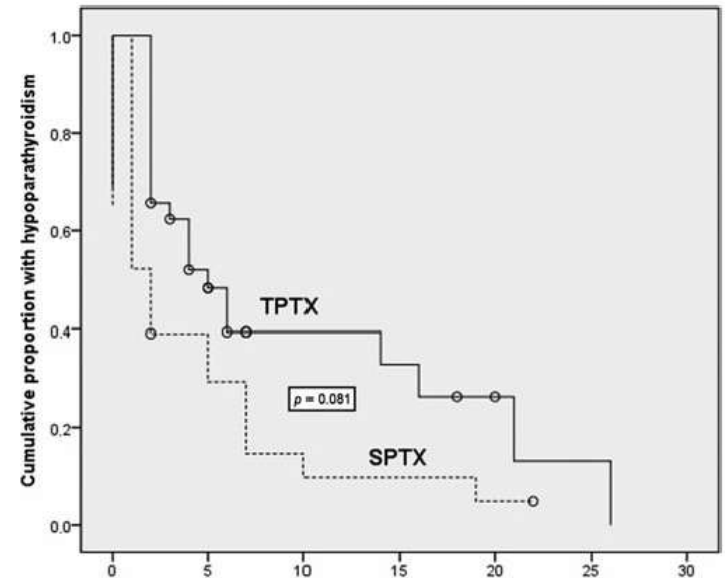
**< SPTX = moins de 3 PT enlevées**

**SPTX/PTX = PT subtotale/PT totale**

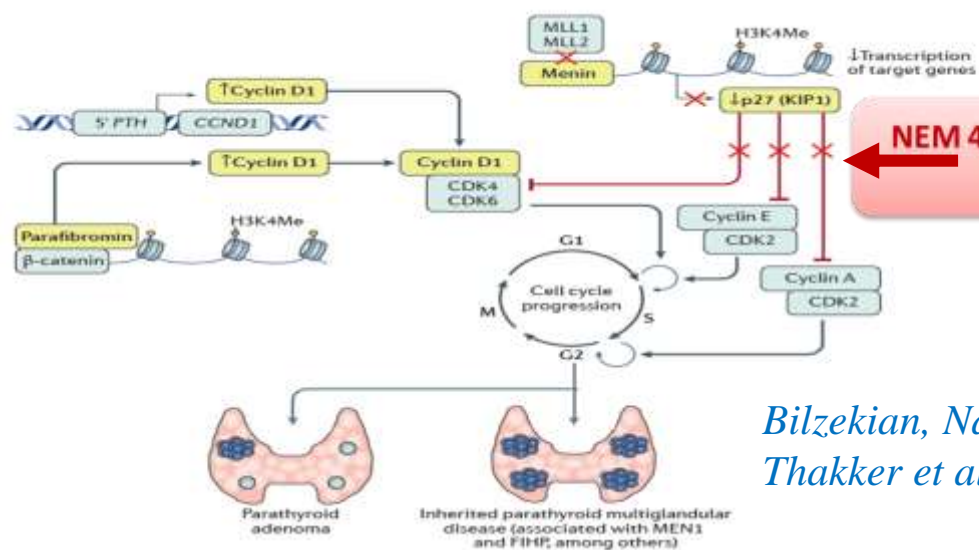
**Plus de récurrence dans le groupe < SPTX**

**Plus d'hypoparathyroïdie post opératoire  
dans le groupe TPTX**

**→ Faire parathyroïdectomie des 7/8**



# NEM 4



*Bilzেকian, Nature review, 2016*  
*Thakker et al, JCEM, 2012*

Prévalence	<b>Très rare</b>
Génétique	Inactivation <b>CDKN1B</b> (p27) <b>NEM1-like</b> mais sans mutation ménine
Transmission	Autosomique dominante
Clinique	<b>HPP 80%, 1<sup>ère</sup> manifestation</b> <b>50 ans</b> Multiglandulaire
Atteintes associées	<b>Adénome hypophysaire 50%</b> <b>Carcinome gastrique, bronchique, tumeur neuro-endocrine</b> <b>pancréas, col utérin, testicule, phéochromocytome...</b>
bilan spécifique	+/- TDM ou IRM recherche glande ectopique
Traitement	Pas de consensus <b>similaire NEM1 car même phénotype</b>





B

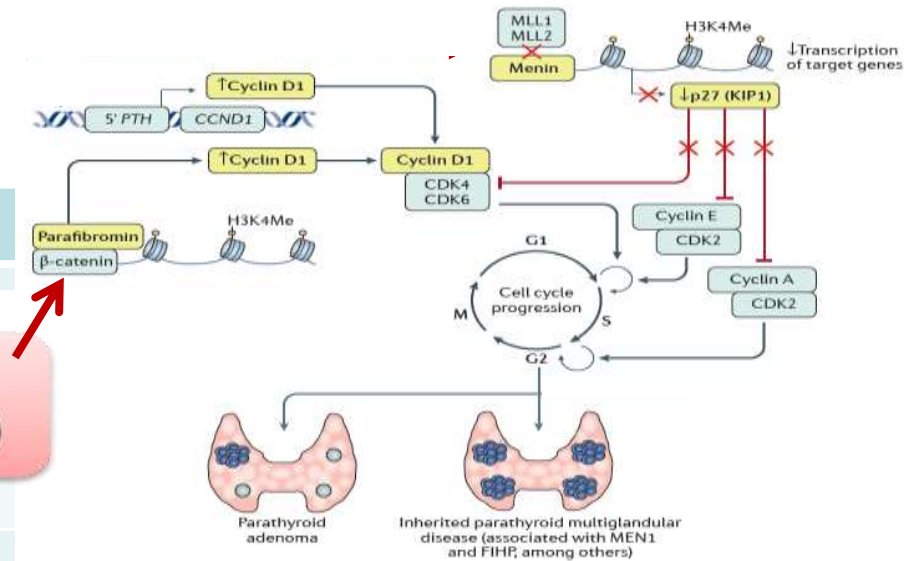
## NEM 2A



Prévalence	2,5/100 000
Génétique	Activation proto-oncogène <b>RET</b>
Transmission	Autosomique dominant
Clinique	<b>HPP dans 20-40%. Début 40 ans environ, asymptomatique 40-80%.</b> Adénome unique (30-50%) ou hyperplasie diffuse Rare récidence
Atteintes associées	<b>Cancer médullaire thyroïde (100%)</b> après tt phéo <b>Phéochromocytome (50%) uni ou bilatéral urgence</b>
Bilan spécifique	+/- TDM ou IRM recherche glande ectopique
Traitement	Symptomatique <b>parathyroïdectomie sélective + thyroïdectomie</b> Asymptomatique : parathyroïdectomie sélective selon aspect macroscopique lors de la thyroïdectomie Pas de parathyroïdectomie préventive

# Syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire (HPT-JT syndrome)

Prévalence	Inconnue – sous-estimée
Génétique	<b>HPT-JT : Inactivation bi-allélique de CDC73 (HRPT2)</b> (codant parafibromine)
Transmission	Autosomique dominant, pénétrance incomplète et exp variable
Clinique	HPP dans <b>100%</b> des cas. Unique (80%) ou multiple, modérée et <10 ans <b>20% de carcinome parathyroïdie méta pulmonaire</b>
Atteintes associées	<b>Fibrome ossifiant mandibulaire maxillaire 30%</b> <b>Tumeurs bénignes utérines 50% - rénales 15%</b>
Bilan spécifique	Panoramique dentaire/ 3ans, échographie rénale et pelvienne/an pour dg prévenir chirurgie para type cancer
Traitement	Parathyroïdectomie sélective (si pas malin) Si malignité : résection en bloc + lobe thyroïdien ipsilatéral + curage ganglionnaire



▲ Différent tumeur brune

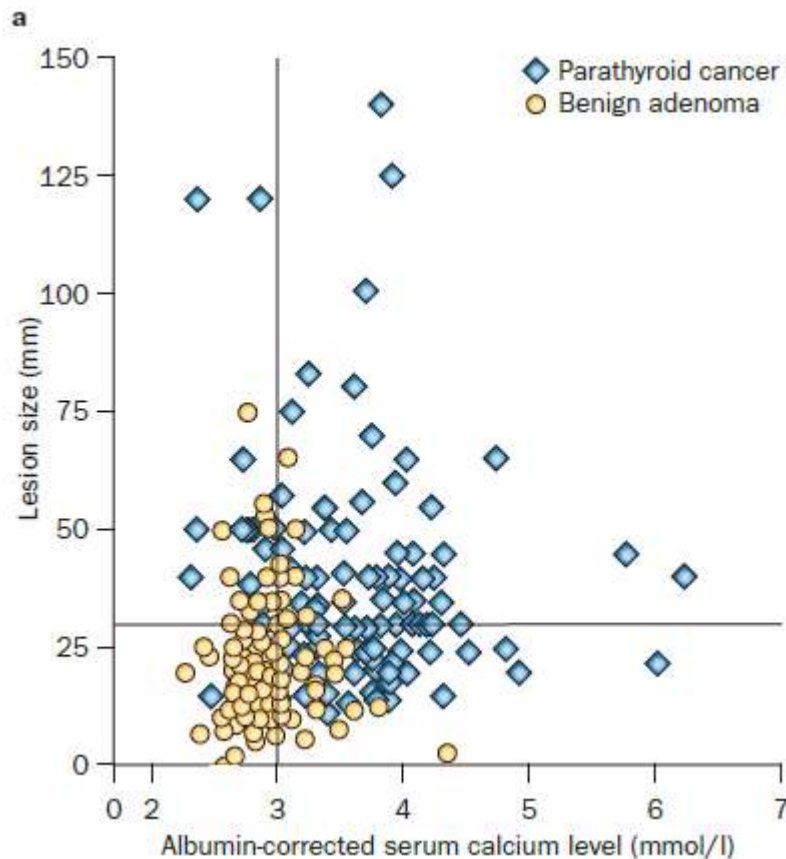


# Cancer parathyroïdien suspecté avant ou pendant para thyroïdectomie

## Somatic and Germ-Line Mutations of the HRPT2 Gene in Sporadic Parathyroid Carcinoma

Trisha M. Shattuck, B.S., Stina Välimäki, M.D., Takao Obara, M.D., Randall D. Gaz, M.D., Orlo H. Clark, M.D., Dolores Shoback, M.D.,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2003



### Règle des 3-3 :

Carcinome parathyroïdien suspecté si :

- > 3 cm
- > 3 mmol/l
- > Ratio PTH 3<sup>ème</sup> / 2<sup>ème</sup> Génération > 1

### Mutation HRPT2 (Autosomique Dominant) :

Associé à :

- Tumeurs de la mâchoire (Jaw-tumor)
- Kystes rénaux / hamartome
- Carcinomes utérins

HPP isolé sujet jeune faire dosage PTH 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération

**Hypercalcémie  
d'origine  
parathyroïdienne**

**Forme  
syndromique**

**OUI**

**NON  
« isolée »**

**NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1  
NEM2A : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2  
NEM4 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4  
HPT-JT : Hyperparathyroïdie primaire – Tumeurs de la mâchoire**

**FIHP : Hyperparathyroïdie primaire isolée familiale  
HHF : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale Bénigne**

**NEM1 : Ménine  
NEM2A : RET  
NEM4 : CDKN1b  
HPT-JT : CD73 (parafibromine / HRPT2)**

**FIHP : NEM1 – CDC73- CaSR – CDKN1a – 2b – 2c  
HHF : CaSR – GNA11 – AP2S1**

# Hypercalcémie parathyroïdienne génétique non syndromique

**Hyperparathyroïdie primitive familiale isolée (FIHP)** manifestation incomplète des formes syndromiques:

**Mutation CaSR ou apparentés**

**Suivi de patients ayant eu une parathyroïdectomie**

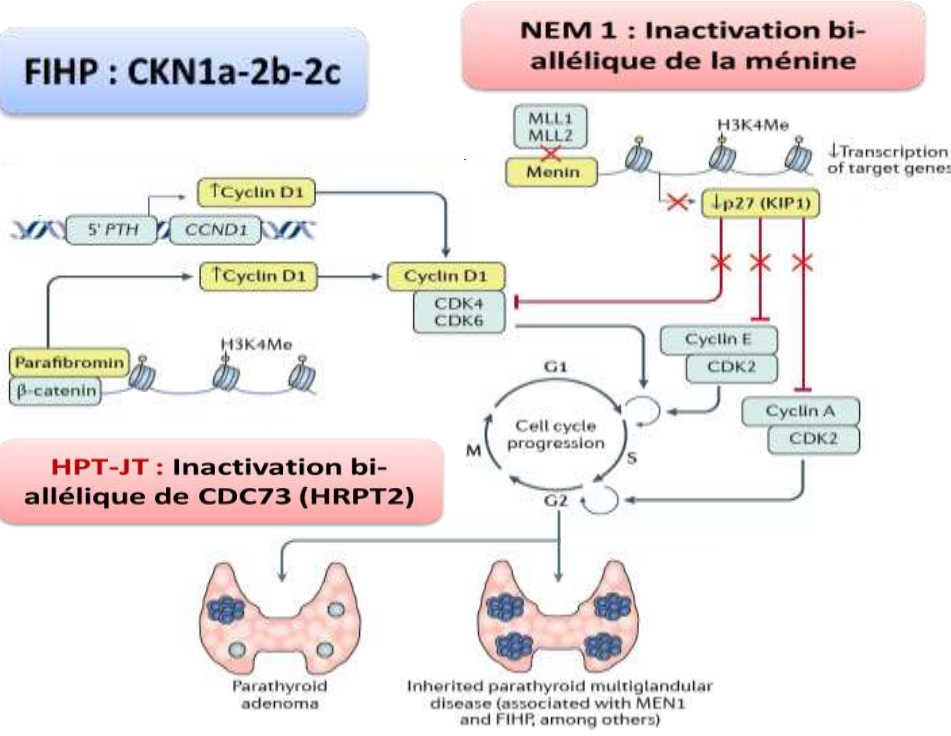
# Hypercalcémie parathyroïdienne génétique non syndromique

## Hyperparathyroïdie primitive familiale isolée (FIHP)

manifestation incomplète des formes syndromiques:

NEM1, HPT-JT, FHH chez apparentés expression incomplète gènes impliqués MEN1, CDC73/HRPT2, CKN1a-2b-2c, gènes CaSR

*Thakker Review Jint Medecine 2016*



management idem HPP sporadique

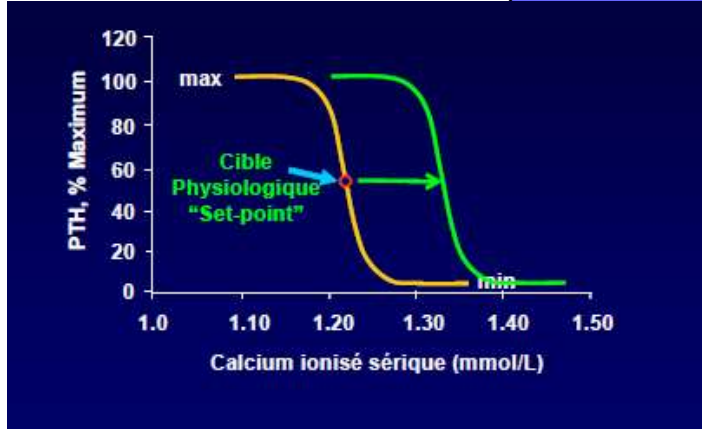
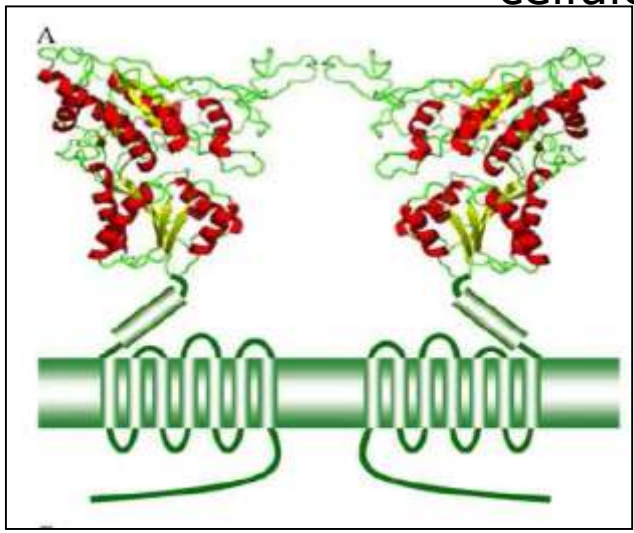
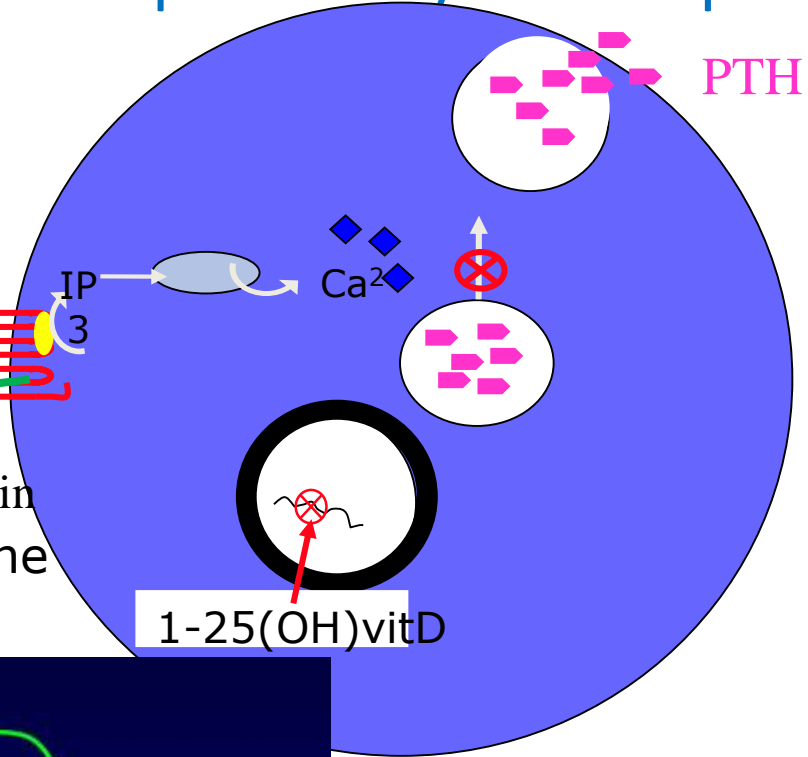
recherche mutations dans cancer parathyroïdien et HPT-JT:HRPT2

# Hypercalcémie parathyroïdienne génétique non syndromique

## Mutation CaSR ou apparentés

- Néonatal sévère hyperparathyroïdie (NSHPT)
- Hypercalcémie hypocalciurie familiale (FHH)
- Hypercalcémie hypercalciurie

CaSR  
Très exprimé  
**parathyroïde** et rein  
cellule parathyroïdienne



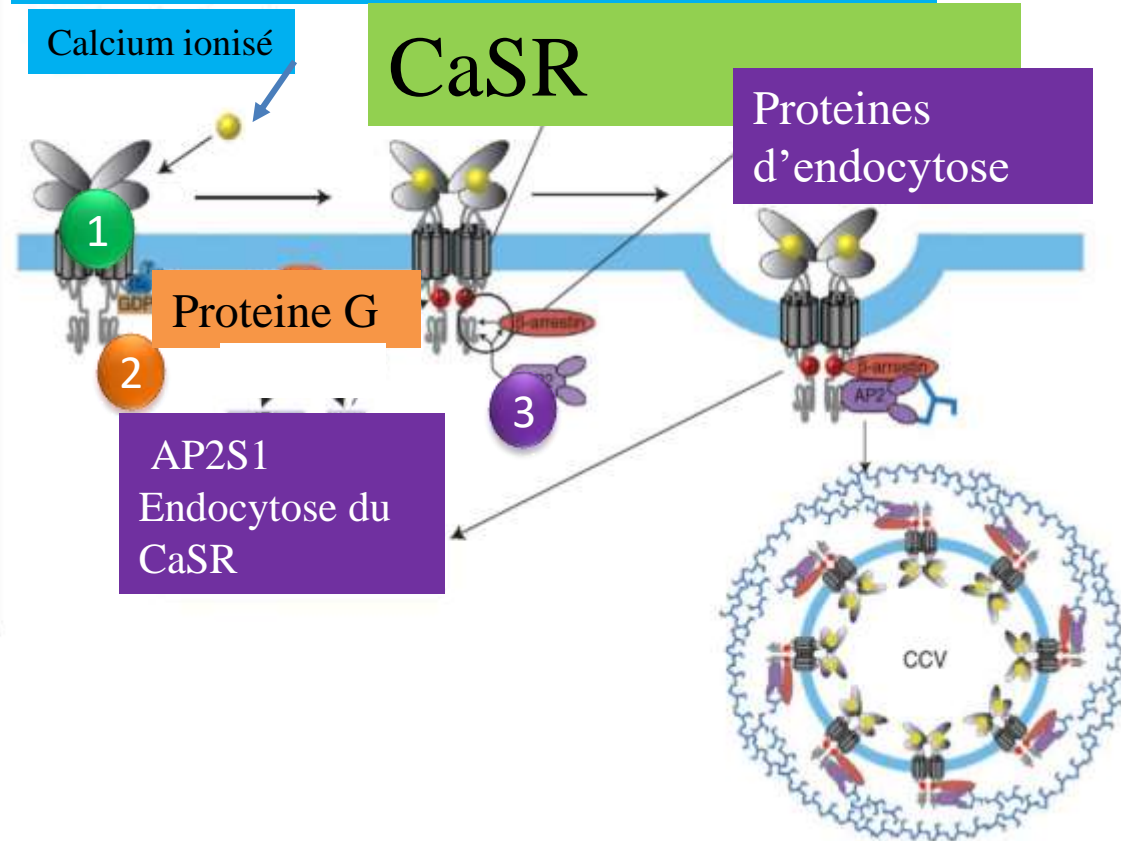
perte de fonction du CaSR = réduction sensibilité cellules parathyroïdiennes et rénales au calcium, les cellules reconnaissant ainsi l'hypercalcémie comme normale

Phénotype: hypercalcémie, PTH nle inadaptée mais pas basse, donc calciurie basse inappropriée

# Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne

Maladie autosomique dominante,  
3 mutations hétérozygotes  
de 3 gènes différents connues

- **HFF 1** :  
mutation inactivatrice du récepteur du calcium **CaSR**
- **HFF 2** :  
mutation perte de fonction du gène de la sous unité  $\alpha 11$  de la protéine G: **GNA11**
- **HFF 3** : mutations de l'**AP2S1**,  
rôle dans l'endocytose du récepteur du calcium





# Hyperparathyroïdie congénitale sévère (NSHPT)



Prévalence	Rare, <b>forme extrême de FHH</b>
Génétique	Inactivation CASR (perte totale de fonction)
Transmission	Autosomique dominante, <b>homozygotie</b>
Clinique	Premiers jours de vie Hypotonie, anomalie de transit, défaut de croissance, déminéralisation osseuse, fracture, détresse respiratoire. <b>Urgence vitale – hypercalcémie menaçante</b>
Atteintes associées	Aucune
Bilan spécifique	Fraction excrétion du calcium urinaire <1%, PTH normale ou peu augmentée, phosphore normal
Traitement	Hydratation IV – biphosphonates – soins intensifs pédiatriques <b>Parathyroïdectomie totale</b>



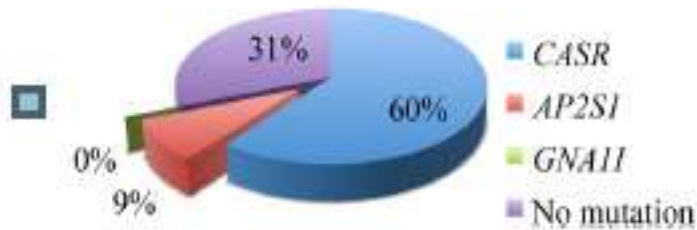
# Hypercalcémie hypocalciurie familiale (FHH)

Prévalence	<b>Fréquent</b> , 2% des hypercalcémies
Génétique	Inactivation <b>CaSR</b> (type 1), GNA11(type 2) ou APS2S1 (type 3)
Transmission	Autosomique dominante, pénétrance quasi complète, <b>Hétérozygotie</b> Très rare homozygote avec phénotype bénin <i>Szczawinska JCEM 2014</i>
Clinique	<b>Asymptomatique</b> . A tout âge <b>Hypercalcémie modérée long terme</b> . Hyperplasie parathyroïdienne modérée Pas d'atteinte osseuse lithiase rénale fréquence équivalente pop nle Chondrocalcinose et calcification vasculaire silencieuse
Atteintes associées	<b>Aucune</b> – atteinte non syndromique Certaines mutations prédisposant à la survenue d'une hyperparathyroïdie primaire
Bilan spécifique	<b>Fraction excrétion du calcium urinaire &lt;1%, PTH normale ou peu augmentée</b> , phosphore normal ou peu diminué, magnésium augmenté
Traitement	<b>Pas de chirurgie, si PTX biologie inchangée</b> Parathyroïdectomie totale possible si calcémie très élevée (> 3.5 mmol/l) chronique avec retentissement clinique: récurrence pancréatite ou cinacalcet

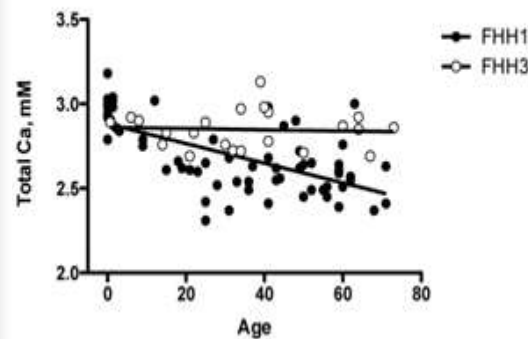
# Phénotypes CaSR et AP2S1

- AP2S1 atteinte plus sévère que CaSR: calcémie et magnésémie plus élevée avec PTH et excrétion Ca U équivalentes
- PTH augmente avec l'âge dans AP2S1 suggérant une augmentation progressive des glandes parathyroïdes avec donc un risque plus important de confusion avec HPP

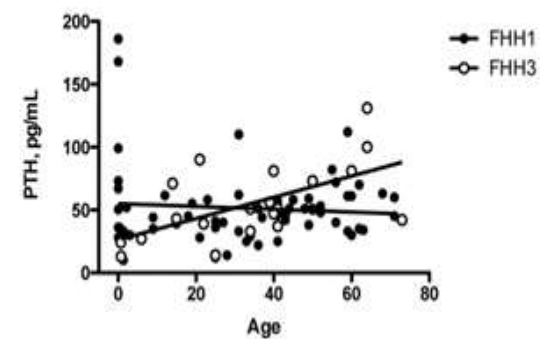
**C** Mutated gene in our cohort with suspected FHH (n=220 families)



**A**



**B**



# Hypercalcémie hypercalciurie familiale

Prévalence	<b>Très rare</b>
Génétique	Inactivation <b>CaSR</b> moindre dans cellules rénales
Transmission	dominant
Clinique	<b>Asymptomatique. Qqs cas de lithiases rénales</b>
Atteintes associées	<b>Aucune</b> – atteinte non syndromique
Bilan spécifique	<b>Fraction excrétion du calcium urinaire &gt;1%, PTH augmentée</b>
Traitement	Hyperplasie ou adénome <b>avec normalisation de la calcémie après PTX</b> <i>Carling JCEM 2000,85:2042-7</i> <i>Warner JMEDGENET 2004,41:155-60</i> <i>Rus JCEM2008,93:4797-4800</i>

# Association hypercalcémie familiale bénigne et hyperparathyroïdie primitive

*Brachet C Eur J Endocrinol 2009*

*FraHannan nk Clin Endo 2010*

*Raue K Clin Endo 2011*

Inactivating calcium-sensing receptor mutations in patients with primary hyperparathyroidism

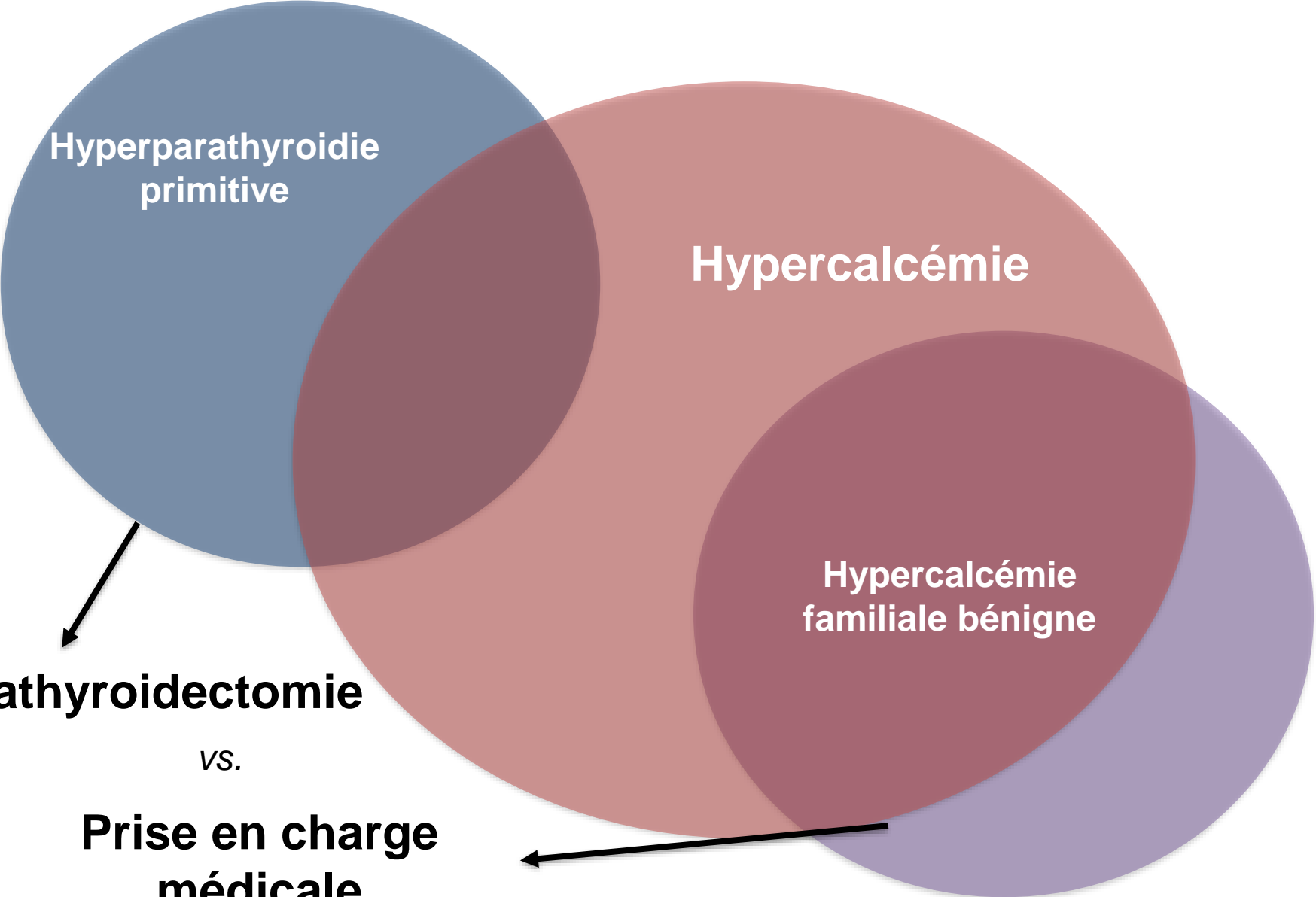
135 patients HPP parmi lesquels

4 patients étaient porteurs d'une mutation du CaSR  
(dont 2 avec lithiase rénale récidivante)

*Eldeiry Endo Pract 2012,18:412-3*

certaines mutations responsables de FHH pourraient prédisposer un second évènement génétique de type perte d'allèle conduisant à l'HPP

Problème diagnostique...



Hyperparathyroïdie primitive

Hypercalcémie

Hypercalcémie familiale bénigne

Parathyroïdectomie

vs.

Prise en charge médicale

# Chevauchement HHH / HPP

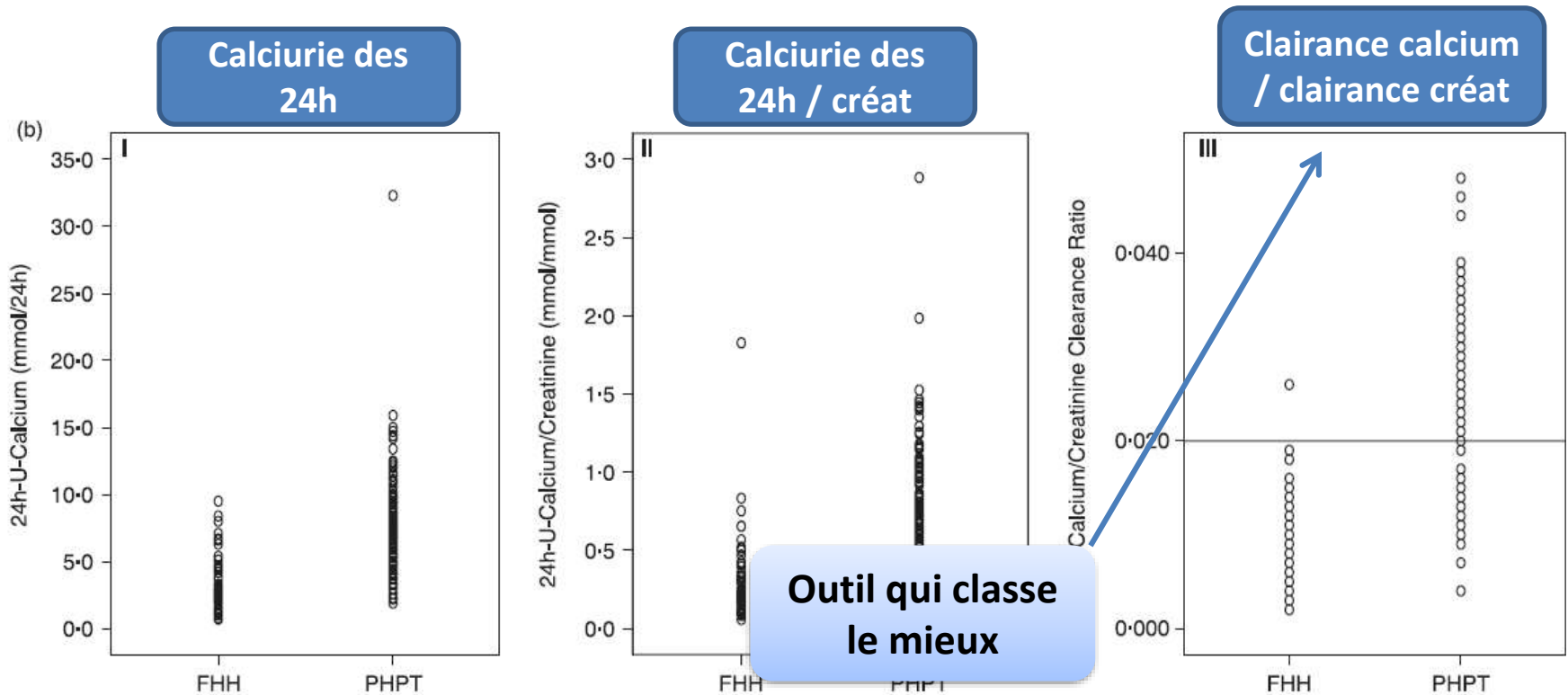
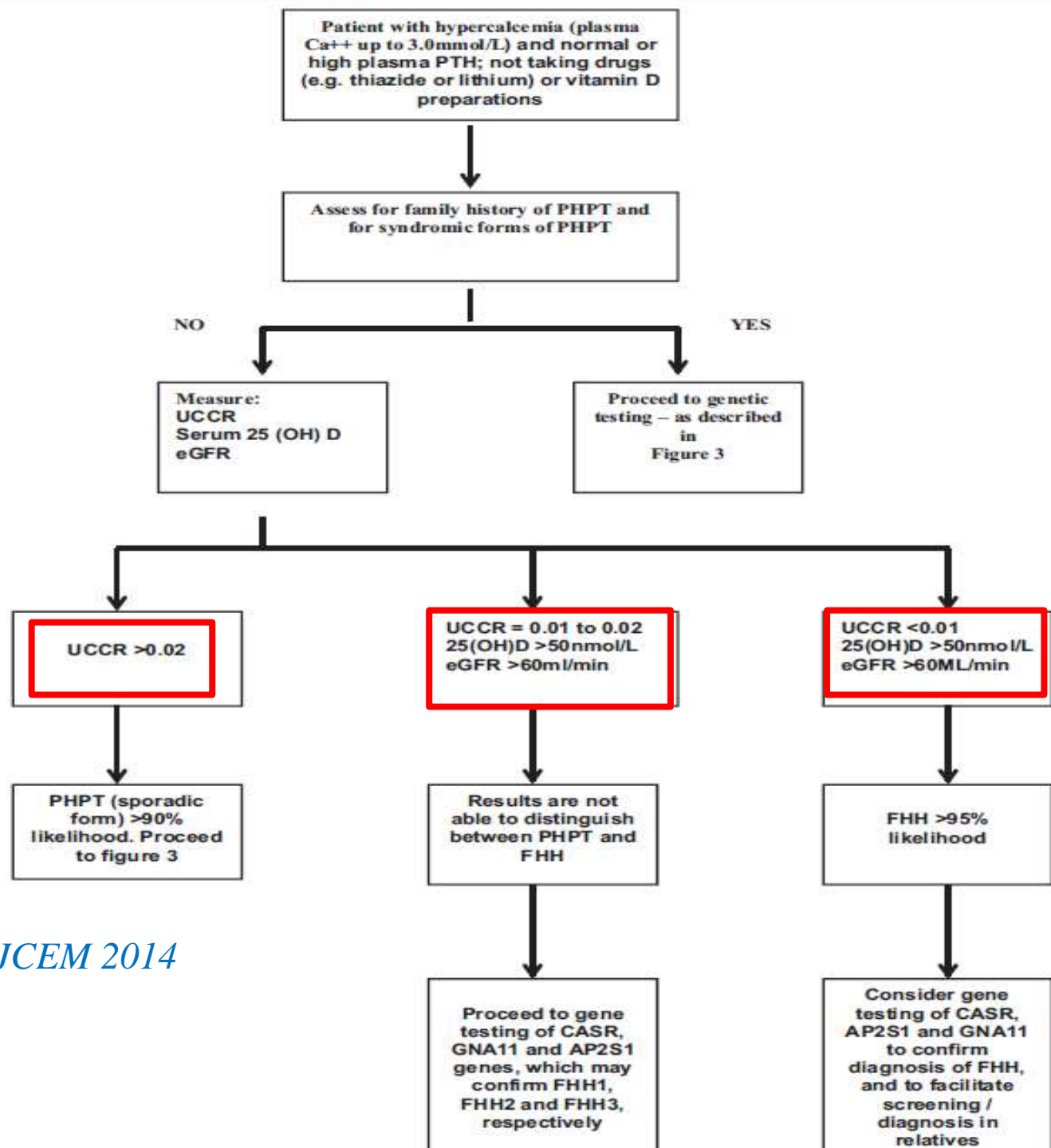


Fig. 2 (a) Overlap performance of calcium/creatinine clearance ratio (CCCR) in patients with familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH,  $N = 54$ ) and primary hyperparathyroidism (PHPT,  $N = 97$ ). A CCCR  $< 0.20$  samples 98% of FHH patients but also includes 35% of PHPT patients. (b) Scatterplots of 24-h calcium excretion (CE), 24-h calcium/creatinine excretion (CR) and 24-h calcium/creatinine clearance ratio (CCCR) in patients with familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH,  $N = 54$ ) and primary hyperparathyroidism (PHPT,  $N = 97$ ). A CCCR  $< 0.20$  samples 98% of FHH patients but also includes 35% of PHPT patients.

→ 20% des HHH ont une excrétion fractionnelle du calcium non nulle, et 10 % des HPP peuvent avoir une calciurie basse (statut vitamine D...?)



*Eastell JCEM 2014*



## Mutations CaSR et apparentées

**Mutation négatives** : décision de chirurgie parathyroïdienne

**Mutations positives**:

- ostéoporose non en rapport avec l'hypercalcémie
- hypercalcémie bénigne ne contre indique aucun traitement
- si DMO basse car perte osseuse post ménopausique

on corrige tous les facteurs de risque en particulier:

si apport calcique < 800 mg/j

et/ou si 25OHD < 30 ng/ml

même attitude que si calcémie nle

# Hypercalcémie parathyroïdienne génétique non syndromique

## **Hyperparathyroïdie primitive familiale isolée (FIHP)**

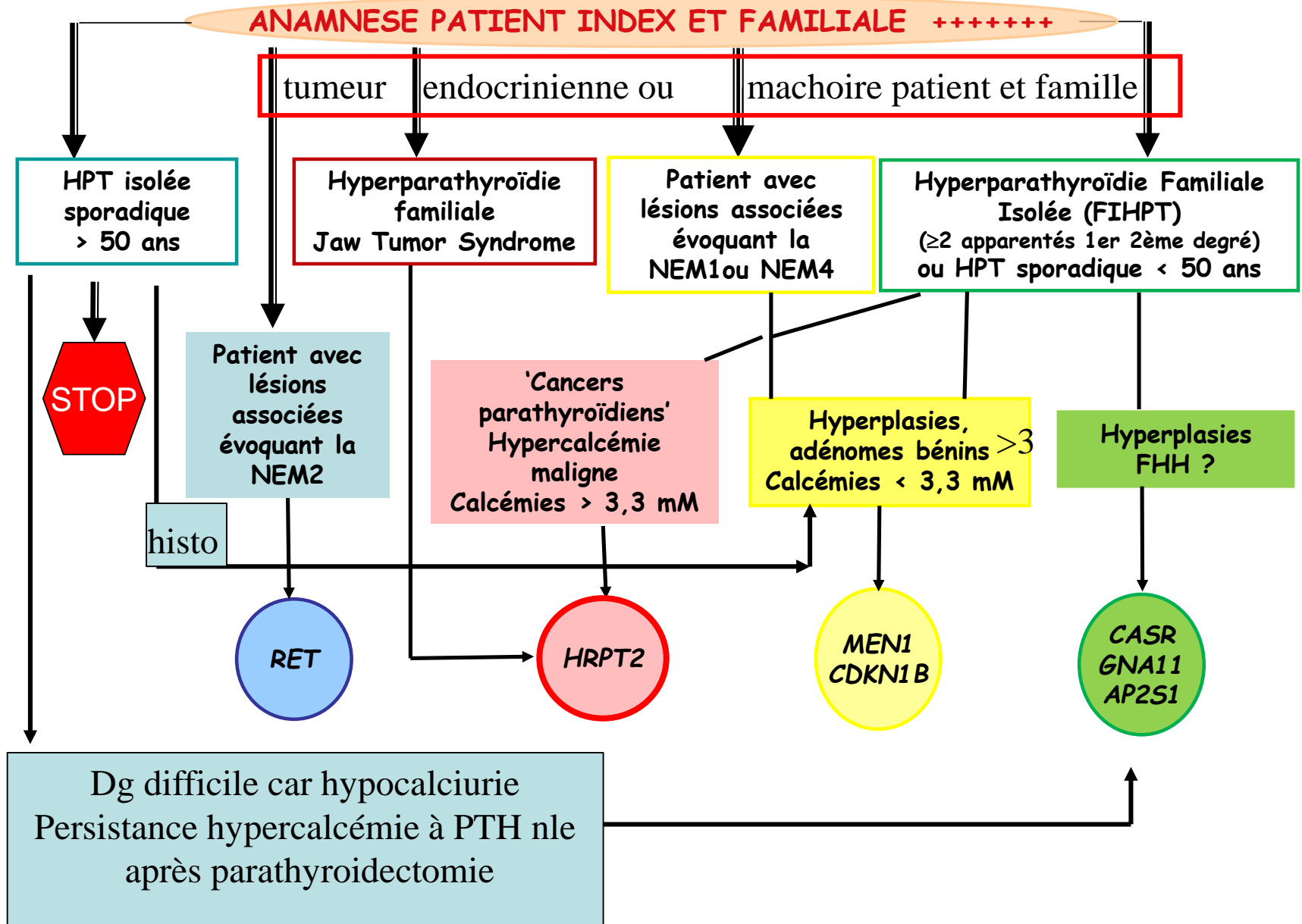
manifestation incomplète des formes syndromiques:

**Mutation CaSR ou apparentés**

### **Suivi de patients ayant eu une parathyroïdectomie:**

- **Apparition d'une tumeur endocrinienne**
- **Constation à la chirurgie d'une hyperplasie ou adénomes multiples > 3**
- **Récidive d'hyperparathyroïdie primitive à distance de la première chirurgie**

# En pratique, devant une hyperparathyroïdie primaire



# Hypercalcémie

**PTH  
haute**

PTH nle  
inadaptée

**PTH  
basse**

**Hypercalcémie  
Parathyroïdienne: HPP**

**Hypercalcémie  
“non parathyroïdienne”**

**HPP génétique**

Forme  
syndromique

OUI

125OHD 2 basse ou nle  
Hyperthyroïdie, méta...

**génétique**

Hypophosphatémie  
**Dysplasie métaphysaire  
de Jansen gène R PTH**

125OHD 2 élevée ou nle  
granulomatose

**génétique:**

- Phosphore non bas
- hypersensibilité vitD CYP24A1**
- hypophosphatémie **NPT2A**
- Phosphatase alcaline basse
- Hypophosphatasie  
mutation ALPL**

NON  
« isolée »

FIHP : Hyperparathyroïdie primaire isolée familiale  
HHF : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale Bénéfique

FIHP : NEM1 – CDC73- CaSR – CDKN1a – 2b – 2c  
HHF : CaSR – GNA11 – AP2S1

NEM1 : Ménine  
NEM2A : RET  
NEM4 : CDKN1b  
HPT-JT : CD73 (parafibromine / HRPT2)

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1  
NEM2A : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2  
NEM4 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4  
HPT-JT : Hyperparathyroïdie primaire – Tumeurs de la mâchoire

# Hypercalcémie

PTH  
basse

## Hypercalcémie “non parathyroïdienne”

125OHD 2 basse ou nle  
Hyperthyroïdie, méta...

**génétique**

Hypophosphatémie  
Dysplasie métaphysaire  
de Jansen gène R PTH

125OHD 2 élevée ou nle  
granulomatose

**génétique:**

- Phosphore non bas
  - hypersensibilité vitD CYP24A1
  - hypophosphatémie NPT2A
  - Phosphatase alcaline basse
- Hypophosphatasie**  
mutation ALPL

# Mutation gène récepteur à la PTH

- Dysplasie métaphysaire de Jansen: mutation activatrice hypercalcémie hypercalciurie hypophosphorémie avec FGF23 élevé par action PTH1R sur ostéocytes et augmentation expression FGF23, **PTH basse ou indétectable**



adulte hypercalcémie durable ,lithiase,tt alendronate thiazidique *Onuchic JCEM 12*

# Hypercalcémie

PTH  
basse

## Hypercalcémie “non parathyroïdienne”

125OHD 2 basse ou nle  
Hyperthyroïdie, méta...

**génétique**

Hypophosphatémie  
Dysplasie métaphysaire  
de Jansen gène R PTH

125OHD 2 élevée ou nle  
granulomatose

**génétique:**

- Phosphore non bas
  - hypersensibilité vitD CYP24A1
  - hypophosphatémie NPT2A
  - Phosphatase alcaline basse
- Hypophosphatasie**  
mutation ALPL

# Hypercalcémie

PTH  
basse

**Hypercalcémie  
“non parathyroïdienne”**

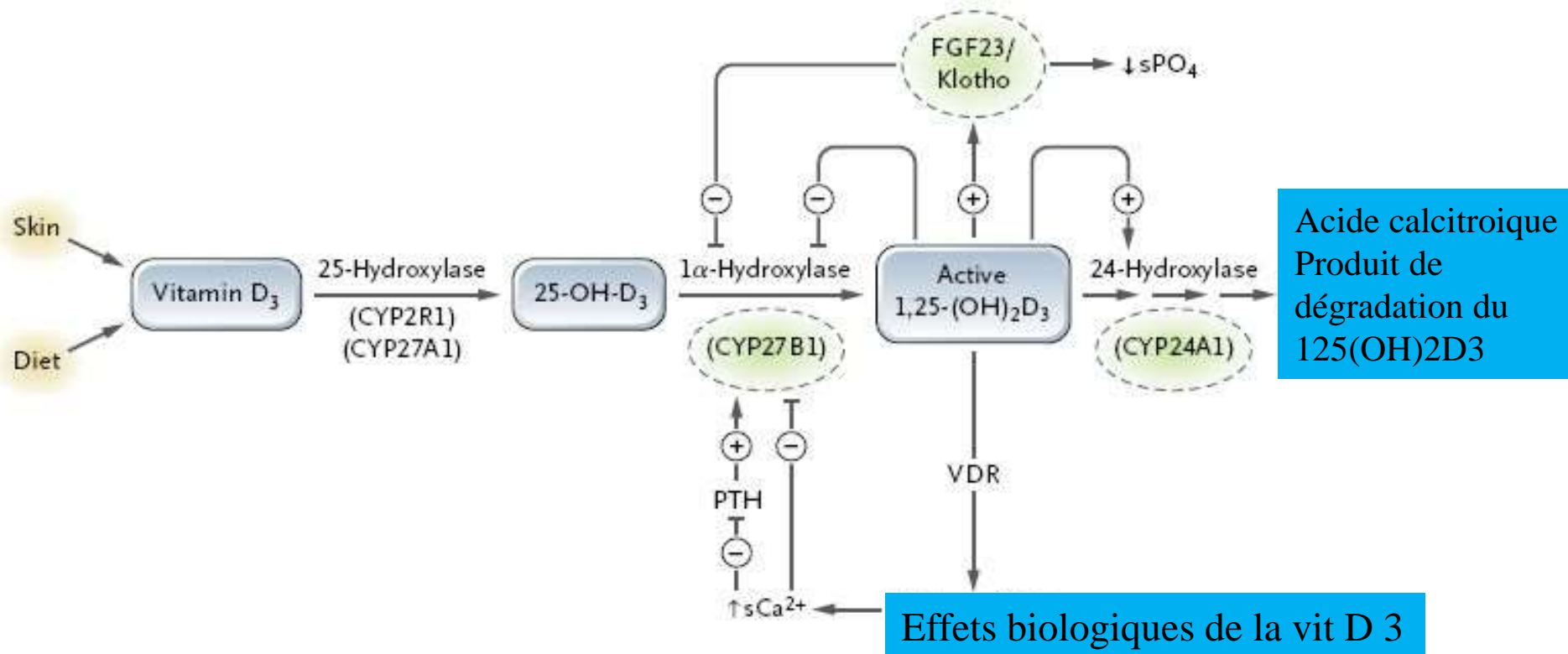


**125OHD 2 élevée ou nle**  
granulomatose  
**génétique:**  
- Phosphore non bas  
**hypersensibilité vitD CYP24A1**  
- hypophosphatémie **NPT2A**  
- Phosphatase alcaline basse  
**Hypophosphatasie**  
mutation **ALPL**



# Hypersensibilité à la vitamine D

Mutations à rechercher : fonction des protéines impliquées dans la régulation de la synthèse de vitD

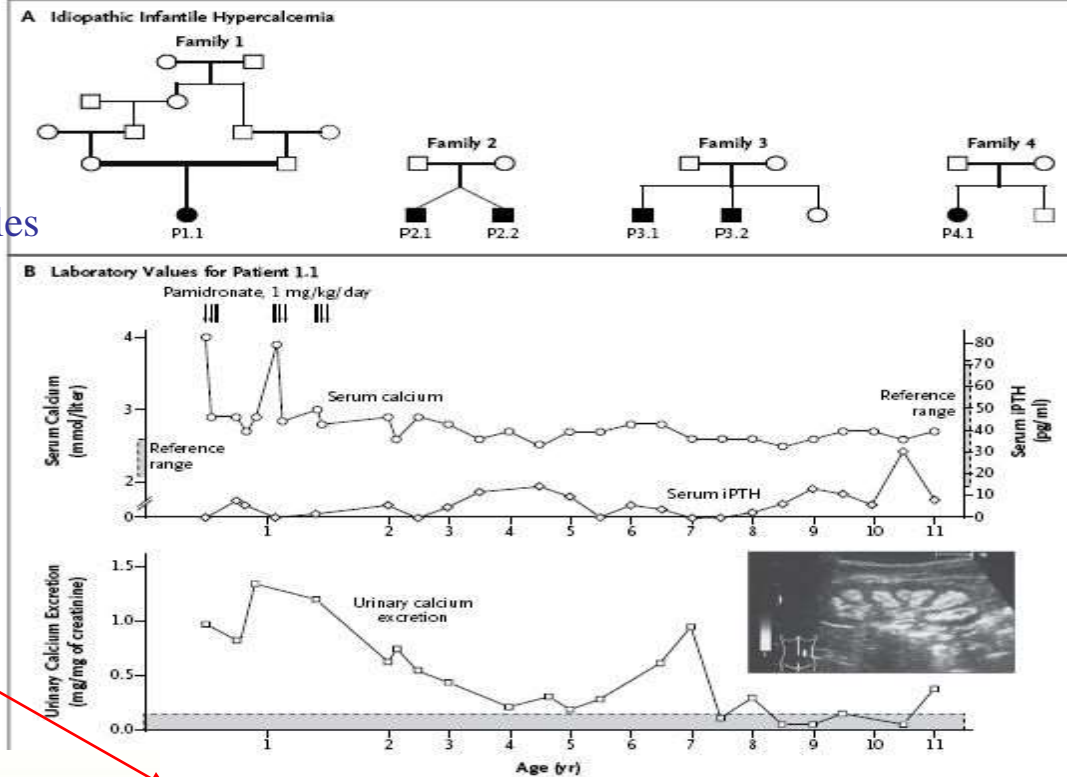


# Hypersensibilité à la vitamine D

6 patients hypercalcémie idiopathique  
de type autosomique récessif  
Hypercalciurie avec néphrolithiase

CYP27B1 FGF23 KL aucune mutation  
Mutations CYP24A1 identiques dans les

2 cohortes



Suspected Vitamin D Toxicity			
Patient 5.1	Patient 6.1	Patient 7.1	Patient 8.1
7 mo	3.5 mo	7 wk	5 wk
600,000 IU bolus, 3 doses	600,000 IU bolus, 2 doses	600,000 IU bolus, 1 dose	600,000 IU bolus, 1 dose
8 days	17 days	21 days	14 days
No	Yes	No	No
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	No	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes

Laboratory findings†

At initial presentation

3.5	3.5	4.1	5.0	Serum calcium (mmol/liter)
NA	NA	NA	NA	Serum intact parathyroid hormone (pg/ml)
350	215	ND	180	Serum whole parathyroid hormone (pg/ml)
176	ND	178	31	25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (ng/ml)
129	ND	ND	ND	1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> (pg/ml)

At last follow-up

23	23	25	12	Duration of follow-up (yr)
2.4	2.6	2.5	2.5	Serum calcium (mmol/liter)
12	3.8	28	11	Serum intact parathyroid hormone (pg/ml)
15	21	30	25	25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (ng/ml)
63	87	27	57	1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> (pg/ml)

E322K and R396W E322K and R396W R396W homozygote Complex deletion

4 patients hypercalcémiques après dose de charge vitD  
restent hypercalcémiques suivi >20ans

restent hypercalcémiques suivi >20ans

*Schlingmann N Engl J Med 2011*

Nouvelle causes d'hypercalcémie  
avec PTH basse et 1,25OH<sub>2</sub>D  
élevée incitant à corriger  
modestement l'insuffisance en vit D  
idem granulomatose

Hypercalcémie dans maladies génétiques d'autres causes que gènes impliqués métabolisme du calcium

- Hypophosphatasie
- Osteopétrose
- Dysplasie fibreuse, Mac Cune
- Hypophosphorémie mutation NPT2A

## Hypercalcémie dans maladies génétiques d'autres causes que gènes impliqués dans métabolisme du calcium

- Hypophosphatasie : défaut de fixation du calcium par défaut de minéralisation
- Osteopétrose : Hypercalcémie après greffe cellules souches résistante tt conventionnels sauf dénosumab

*Pangrazio JBMR12;Shroff N Engl J Med 12*

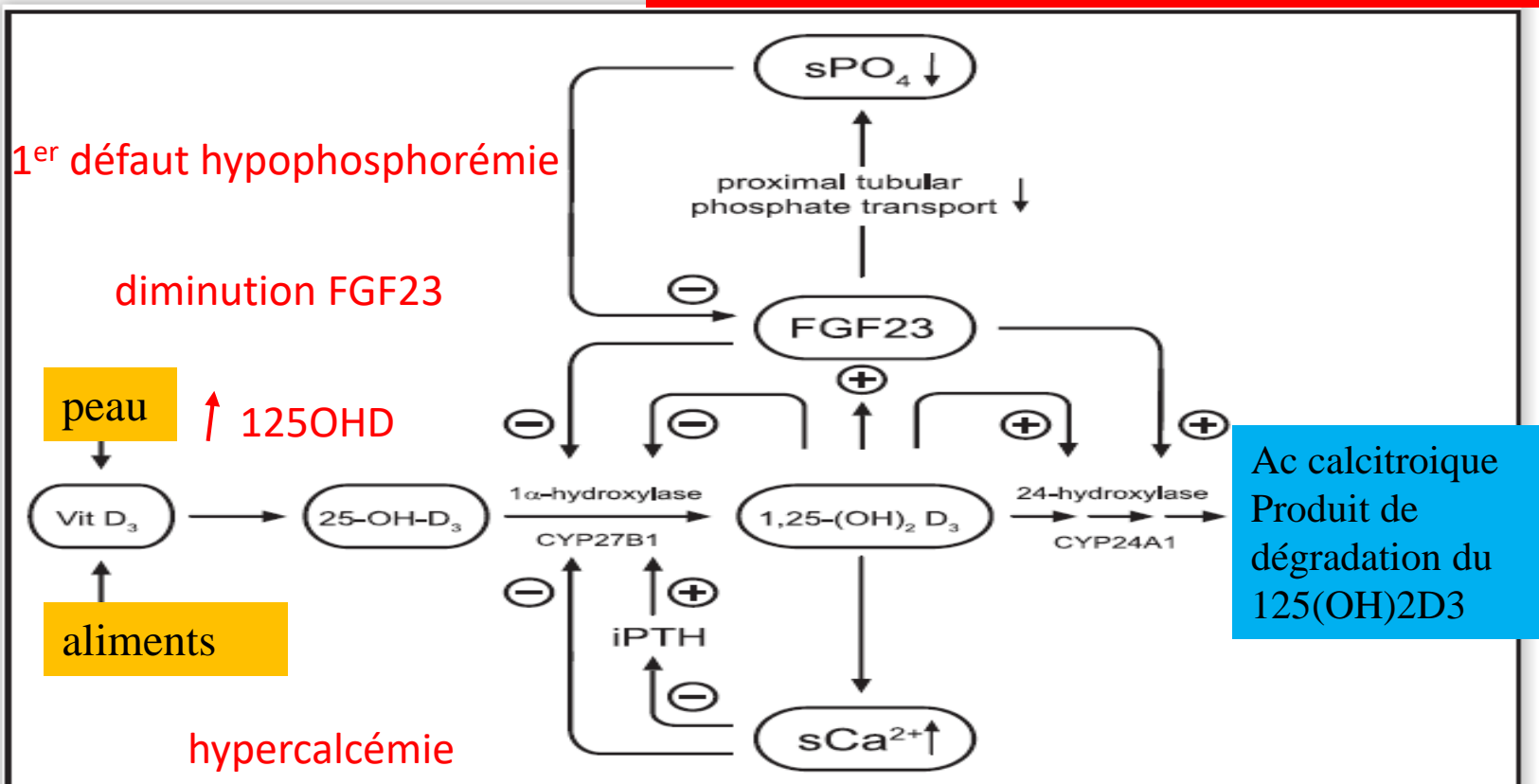
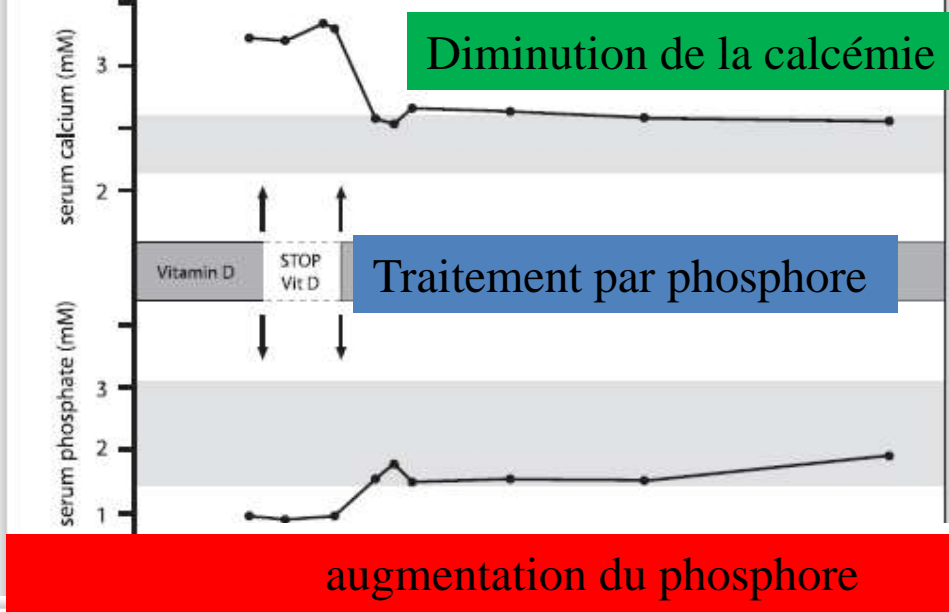
- Dysplasie fibreuse, Mac Cune : Hypercalcémie avec PTH élevée et dysplasie fibreuse: association HPP et dysplasie fibreuse ou syndrome génétique?

*Turcu Endocr Pract 2013*

- Hypophosphorémie mutation NPT2A

Mutation NPT2A cotransporteur Na-Ph  
 responsable hypercalcémie infantile  
 avec efficacité du traitement par  
 phosphore sur la calcémie  
 démontrant influence du phosphore sur  
 la régulation du calcium

*Schlingmann J AmSoc Nephro 2016*



# Conclusion

- Hypercalcémie génétique assez fréquente
- Intérêt interrogatoire très précis histoire personnelle et familiale, CR chirurgie parathyroïdienne, suivi après chirurgie parathyroïdienne
- Ne pas regarder que la calcémie et la PTH: calciurie, phosphate, phosphatase alcaline, 125(OH)<sub>2</sub>D, FGF23
- Permet d'adapter la prise en charge

# Hypercalcémie

PTH  
haute

PTH nle  
inadaptée

PTH  
basse

**Hypercalcémie  
Parathyroïdienne: HPP**

**Hypercalcémie  
“non parathyroïdienne”**

**HPP génétique**

Forme syndromique

OUI

125OHD 2 basse ou nle  
Hyperthyroïdie, méta...

**génétique**

Hypophosphatémie  
**Dysplasie métaphysaire  
de Jansen gène R PTH**

125OHD 2 élevée ou nle  
granulomatose

**génétique:**

- Phosphore non bas
- hypersensibilité vitD CYP24A1**
- hypophosphatémie **NPT2A**
- Phosphatase alcaline basse
- Hypophosphatasie  
mutation ALPL**

NON

« isolée »

FIHP : Hyperparathyroïdie primaire isolée familiale  
HHF : Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale Bénigne

FIHP : NEM1 – CDC73- CaSR – CDKN1a – 2b – 2c  
HHF : CaSR – GNA11 – AP2S1

NEM1 : Ménine  
NEM2A : RET  
NEM4 : CDKN1b  
HPT-JT : CD73 (parafibromine / HRPT2)

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1  
NEM2A : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2  
NEM4 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4  
HPT-JT : Hyperparathyroïdie primaire – Tumeurs de la mâchoire