

Fiche pathologie

HYPERCALCEMIE FAMILIALE BENIGNE

Qu'est-ce que l'hypercalcémie familiale bénigne ?

L'hypercalcémie familiale bénigne est également appelée « hypercalcémie hypocalciurique familiale ». Elle est liée le plus souvent à une mutation inhibitrice du récepteur du calcium (CaR codé par le gène CASR sur le chromosome 3 ; OMIM 14598) définissant l'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 1 ou HHF1.

Le CaR est présent au pôle basolatéral des cellules parathyroïdiennes et des cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henle dans le rein. Le CaR permet de moduler la production et la sécrétion de parathormone (PTH), ainsi que la calciurie, en fonction de la calcémie. Ainsi, en cas d'élévation de la calcémie, la production de PTH doit s'effondrer et la calciurie s'élever, afin de maintenir la calcémie dans une fourchette étroite.

En cas de mutation inhibitrice de CaR, il existe une hypercalcémie associée à un taux de parathormone inadapté (normal ou élevé), comme au cours d'une hyperparathyroïdie primaire modérée, mais aussi une calciurie anormalement basse au vu de l'hypercalcémie. Des mutations de protéines régulant l'activité du CaR sont responsables de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 2 et de type 3 (HHF2 et 3).

À quelle fréquence trouve-t-on l'hypercalcémie familiale bénigne ?

Il s'agit d'une anomalie génétique dont la fréquence est d'au moins 1/78000 (pour la mutation du CaR) dans la population générale, probablement très sous-estimée du fait du caractère asymptomatique.

Quelles sont les causes et les moyens de transmission de l'hypercalcémie familiale bénigne ?

En ce qui concerne le récepteur du calcium (HHF1), il s'agit d'une maladie autosomique dominante à pénétrance variable liée le plus souvent à une mutation faux sens, mais toutes sortes de mutations ont été décrites, affectant souvent la partie codant pour la portion extracellulaire du récepteur. Exceptionnellement, il arrive que les deux parents soient porteurs d'une mutation (homozygote en cas de consanguinité ou hétérozygote composite), ou qu'une mutation ait un effet dominant négatif, et que l'enfant porteur développe alors une hypercalcémie néonatale sévère (OMIM 239200). Ces enfants sont atteints d'une hypercalcémie menaçante dès les premières semaines de vie.

Récemment des mutations autosomiques dominantes de GNA11 ou AP2S1 (OMIM 145981 ; OMIM 600740) qui codent respectivement pour une protéine G activatrice et pour une protéine permettant l'endocytose du CaR ont été décrites et sont responsables de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 2 et de type 3 (HHF2 et 3).

Quels sont les symptômes de l'hypercalcémie familiale bénigne ?

Comme son nom l'indique elle est bénigne, asymptomatique en général, et le diagnostic résulte le plus souvent d'une découverte fortuite lors d'un dosage de calcémie.

Quels examens doit-on passer pour le diagnostic ?

Le diagnostic est suspecté sur une **hypercalcémie légère**, associée à une **PTH est en général normale ou légèrement augmentée, ce qui est "inadapté" par rapport au calcium élevé**, à une **hypocalciurie relative** et à des taux de phosphate normaux.

Il faut suspecter une HHF en cas d'hypercalcémie persistante malgré l'ablation chirurgicale d'un adénome parathyroïdien.

Les membres de la famille font l'objet d'un dépistage des concentrations sériques de calcium et une analyse des mutations du gène CASR est réalisée afin de confirmer le diagnostic.

Les mutations de novo étant fréquemment rapportées, le gène CASR doit également être séquencé en présence de caractéristiques biologiques typiques, même en l'absence d'antécédents familiaux d'hypercalcémie. Dans l'HHF de type 2, on observe une hypocalciurie marquée. L'HHF de type 3 se caractérise par une hypophosphatémie légère et des concentrations plasmatiques élevées de PTH.

Le diagnostic repose donc sur une approche en deux temps, associant exploration biologique et, en cas de doute, confirmation génétique.

Étape 1 — Bilan biologique sanguin :

- Calcémie totale et ionisée : hypercalcémie légère à modérée
- PTH (parathormone) : normale ou légèrement élevée (non supprimée)
- Magnésémie : normale haute ou élevée (hypermagnésémie)
- Phosphatémie : normale basse ou abaissée (hypophosphatémie)
- Fonction rénale (créatinine, DFG) : en général normale
- Vitamine D (25-OH-D3) : à doser pour éliminer un autre diagnostic

Étape 2 — Bilan urinaire (clé du diagnostic différentiel) :

- Recueil des urines de 24 heures : calciurie abaissée (hypocalciurie)
- Calcul du ratio clairance calcique / clairance créatinine (Ca/Cr) : un ratio $< 0,01$ est fortement évocateur d'HHF ; un ratio $\geq 0,02$ oriente vers l'hyperparathyroïdie primaire

Étape 3 — Enquête familiale :

- Interrogatoire et arbre généalogique : recherche d'hypercalcémie asymptomatique chez d'autres membres de la famille
- Dosage de la calcémie chez les apparentés du 1er degré

Étape 4 — Test génétique (indispensable en cas de doute) :

- Séquençage du gène CASR en première intention
- En cas de négativité : séquençage de GNA11, puis AP2S1
- Le test génétique permet de confirmer le diagnostic et d'éviter une parathyroïdectomie inutile

Quels sont les organes atteints ?

Des associations avec la chondrocalcinose, des pancréatites calcifiantes et peut-être des calcifications vasculaires ont été décrites. Il n'y a pas d'anomalie osseuse.

Comment évolue l'hypercalcémie familiale bénigne ?

Il n'y a en général pas de retentissement sur la durée de vie ou la qualité de vie. Un retentissement cardiovasculaire a été évoqué mais il n'y a pas de preuve.

Quels sont les traitements à suivre ?

Le diagnostic doit être fait pour ne pas qu'il y ait de confusion avec l'hyperparathyroïdie primaire qui peut nécessiter un traitement chirurgical : il ne faut en aucun cas opérer ces patients des glandes parathyroïdes.

Comment surveille-t-on l'hypercalcémie familiale bénigne ?

Une surveillance de la calcémie seule suffit, à intervalles espacés. Un conseil génétique peut être nécessaire en cas de consanguinité des parents (risque d'hypercalcémie néonatale sévère).

Rédaction :

*Pr Emmanuel Letavernier, UPMC – Paris VI et Hôpital Tenon, Paris / Dr Rosa VARGAS
POUSSOU, HEGP Paris*