



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

HYPERCALCÉMIE INFANTILE IDIOPATHIQUE (HII)

Texte du PNDS

Centre de référence maladies rares (CRMR)
du métabolisme du calcium et du phosphate



MALADIES RARES DU MÉTABOLISME
DU CALCIUM & DU PHOSPHATE

Juin 2024

SOMMAIRE

1 – INTRODUCTION

2 – OBJECTIFS DU PNDS

3 – DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

1. Objectifs
2. Professionnels impliqués (et coordination)
3. Circonstance de découverte / Suspicion diagnostique
 - a) Manifestations cliniques
 - b) Biologie
 - c) Imagerie
 - d) Génétique
 - e) Annonce du diagnostic et information parents
 - f) Conseil génétique et anténatal
4. Diagnostics différentiels
 - a) Principal diagnostic différentiel : ladite hypersensibilité à la Vitamine D
 - b) Autres causes d'hypercalcémie/hypercalciurie à PTH freinée chez l'enfant
 - c) Autres causes de néphrocalcinose

4 – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Objectifs
2. Professionnels impliqués
3. Modalités pratiques du traitement
 - a) Traitement de l'hypercalcémie aiguë en urgence
 - b) Traitement au long cours de l'HII
 1. Quand faut-il initier un traitement au long cours ?
 2. Modalités du traitement au long cours
 - Traitement non spécifique qui vise à diminuer les apports en 25OHD et en calcium
 - Traitement spécifique
 - Traitement spécifique de l'HII liée au gène *CYP24A1*
 - Traitement spécifique de l'HHI liée au gène *SLC34A1*
 - Autre possibilité thérapeutique de l'HHI
 3. Quand peut-on arrêter le traitement au long cours ?
 - c) Prise en charge des complications

5 – SUIVI

1. Objectifs
2. Professionnels impliqués
3. Rythme et contenu du suivi
4. Quand et comment reprendre la supplémentation en vitamine D ?
5. Quelles modalités de suivi ? « Calendrier de suivi »
6. Suivi social / scolaire ?

ANNEXE 1 : Normes de la calcémie et la calciurie en fonction de l'âge

ANNEXE 2 : Valeurs normales de PTH selon les techniques

ANNEXE 3 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS

ANNEXE 4 : Liste des coordonnées du centre de référence

Liste des abréviations

ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CaU/CréatU	Rapport Calciurie/Créatininurie
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CRMR CaP	Centre de Référence Maladies Rares du métabolisme du calcium et du phosphate
CRMR MOC	Centre de Référence Maladies Rares de Maladies Osseuses Constitutionnelles
Filière AnDDI-Rares	Réseau national des acteurs des anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares
Filière ORKiD	Réseau national des acteurs des maladies rénales rares de l'enfant et de l'adulte
Filière OSCAR	Réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
HHF	Hypercalcémie Hypocalciurie Familiale
HII	Hypercalcémie Infantile Idiopathique
IIH	Idiopathic Infantile Hypercalcemia
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatase Alcaline Sérique
PTH	Parathormone
RHH	Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie
24,25(OH)₂D	24,25(OH) ₂ -vitamine D
25OHD	25(OH)-vitamine D

Synthèse à destination du médecin traitant

L'hypercalcémie infantile idiopathique (HII) est une maladie génétique rare. Sa prévalence est estimée à 1/33000 mais celle-ci est possiblement sous-estimée en raison de l'absence de diagnostic des formes mineures. Malgré le terme infantile, les manifestations cliniques (lithiases urinaires, néphrocalcinose) peuvent apparaître ou être diagnostiquées plus tard dans l'enfance voire à l'âge adulte. C'est respectivement en 2011 pour *CYP24A1* et 2016 pour *SLC34A1* que les deux premiers gènes impliqués dans l'HII ont été identifiés.

Le mécanisme physiopathologique expliquant l'hypercalcémie dans l'HII est une absorption digestive excessive du calcium alimentaire secondaire à une concentration excessive de $1,25(\text{OH})_2$ Vitamine D :

- Dans les variations pathogènes du gène *CYP24A1*, il y a un défaut de dégradation de la $1,25(\text{OH})_2$ Vitamine D par la 24-hydroxylase.
- Dans les variations pathogènes du gène *SLC34A1*, il y a à la fois à une augmentation de l'expression de *CYP27B1*, donc une augmentation de l'activité 1-alpha-hydroxylase et une inhibition de l'activité 24-hydroxylase.

Par définition, l'HII est une maladie rare secondaire à une altération pathogène d'un de ces deux gènes. Cependant, le tableau biologique d'hypercalcémie/hypercalciurie avec PTH freinée est beaucoup plus fréquent que l'HII et communément appelé hypersensibilité à la vitamine D. Il s'agit d'un état physiologique transitoire, spontanément résolutif et bénin qui ne doit pas amener à une surmédicalisation.

A ce jour, son histoire naturelle et sa physiopathologie sont peu comprises et peu décrites dans la littérature. Les patients avec une HII sont les patients pouvant, entre autres, être classés initialement comme « hypersensibilité à la vitamine D » mais chez lesquels est mise en évidence une variation de *CYP24A1* ou *SLC34A1*.

La maladie est assez hétérogène dans sa présentation, sa sévérité et son évolution.

Le mode de présentation le plus fréquent chez les nourrissons et les jeunes enfants est l'hypercalcémie aiguë plus ou moins sévère, tandis que les adultes présentent une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose.

La prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité de l'hypercalcémie et comporte un traitement non spécifique (arrêt des apports calciques, arrêt de la supplémentation en vitamine D native, hyperhydratation, bisphosphonates) et dans certains cas un traitement spécifique au long cours qui dépend de l'étiologie génétique.

Le rythme du suivi clinico-biologique dépend de la sévérité du tableau clinique initial et de la nécessité de l'instauration d'un traitement spécifique.

Les données sur le suivi de cette pathologie restent imprécises avec peu de données disponibles et « empiriques » selon les centres. Environ 50% des enfants normalisent leur calciurie à 6 mois de vie.

Le principal risque évolutif qui détermine le suivi de cette affection est celui de l'aggravation de la néphrocalcinose au cours de la vie et donc de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, parfois même à l'âge pédiatrique. Les autres risques sont quasi nuls.

Contacts utiles

Coordonnées des centres de référence et de compétence sur le site de la filière OSCAR

<https://www.filiere-oscar.fr/>

Orphanet

<https://www.orpha.net/fr>

1. INTRODUCTION

L'hypercalcémie infantile idiopathique (HII) a été décrite pour la première fois dans les années 1950 par Lightwood suite à une épidémie de cas d'hypercalcémies chez des nourrissons, secondaire à une augmentation des doses de vitamine D dans les laits infantiles en prévention du rachitisme carenciel en Angleterre.(1) Les études métaboliques (Morgan 1956) indiquaient déjà dans les années 50 que l'hypercalcémie était secondaire à une absorption digestive excessive de calcium médiée par la vitamine D et que celle-ci était associée à une hypercalciurie.(2) Le caractère héréditaire et la transmission autosomique récessive de l'HII a été établie en 1999 (McTaggart) et c'est respectivement en 2011 pour *CYP24A1* et 2016 pour *SLC34A1* que les deux gènes impliqués dans l'HII ont été identifiés. (3–5)

L'HII est une maladie génétique rare. Sa prévalence est estimée à 1/33000 mais celle-ci est possiblement sous-estimée en raison de l'absence de diagnostic des formes mineures. Malgré le terme infantile, les manifestations cliniques (lithiases urinaires, néphrocalcinose) peuvent apparaître ou être diagnostiquées plus tard dans l'enfance voire à l'âge adulte.(6)

Comme mentionné ci-dessus, il existe à ce jour deux principaux gènes identifiés :

- Le gène *CYP24A1* (MIM *126065) localisé en 20q13.2 code pour l'enzyme 24 hydroxylase. Les variations pathogènes de ce gène sont responsables de l'HII de type 1 (MIM #143880). Cette enzyme permet de dégrader la 25(OH)-vitamine D (25 OHD) et la 1,25(OH)₂-Vitamine D (calcitriol: forme active) en 24,25 (OH)₂ vitamine D et en 1,24,25 (OH)₃ Vitamine D (voie du catabolisme). Une déficience de l'activité de cette enzyme entraîne donc une diminution de l'inactivation du calcitriol.(7)
- Le gène *SLC34A1* (MIM *182309) localisé en 5q35.3 code pour le co-transporteur Sodium-Phosphate NaPi-IIa exprimé à la membrane apicale des cellules du tubule rénal proximal. Les variations pathogènes et bialléliques de ce gène sont responsables de l'HII de type 2 (MIM #616963). Le défaut d'expression membranaire de NaPi-IIa va entraîner une perte rénale de phosphate donc une tendance à la baisse de la phosphatémie et une inhibition de la synthèse de FGF23.(5) Cela entraîne à la fois à une activation de l'expression de *CYP27B1*, donc une activation de la un alpha hydroxylase et une inhibition de l'activité 24-hydroxylase.

Le mécanisme physiopathologique expliquant l'hypercalcémie dans l'HII est une absorption digestive excessive du calcium alimentaire secondaire à une concentration excessive de 1,25(OH)₂ Vitamine D :

- Dans les variations pathogènes du gène *CYP24A1*, il y a un défaut de dégradation de la 1,25(OH)₂ Vitamine D par la 24-hydroxylase.
- Dans les variations pathogènes du gène *SLC34A1*, il y a à la fois à une augmentation de l'expression de *CYP27B1*, donc une augmentation de l'activité 1-alpha-hydroxylase et une inhibition de l'activité 24-hydroxylase.

Par définition, l'HII est une maladie rare secondaire à une altération pathogène d'un de ces deux gènes. Cependant, le tableau biologique d'hypercalcémie/hypercalciurie avec PTH freinée est beaucoup plus fréquent que l'HII et communément appelé hypersensibilité à la

vitamine D. Il s'agit d'un état physiologique transitoire, spontanément résolutif et bénin qui ne doit pas amener à une surmédicalisation.

A ce jour, son histoire naturelle et sa physiopathologie sont peu comprises et peu décrites dans la littérature. Les patients avec une HII sont les patients pouvant, entre autres, être classés initialement comme « hypersensibilité à la vitamine D » mais chez lesquels est mise en évidence une variation de *CYP24A1* ou *SLC34A1*.

2. OBJECTIFS DU PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle, ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'HII. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'HII.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

3.1 - Objectifs

- Évoquer l'hypercalcémie néonatale/HII devant certains symptômes,
- Confirmer le diagnostic d'HII : diagnostic positif et élimination des diagnostics différentiels,
- Rechercher les complications de l'HII,
- Identifier le niveau de sévérité de l'HII,
- Identifier les formes nécessitant un traitement spécifique,
- Mettre en place un suivi.

3.2 - Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La suspicion diagnostique peut être faite par les pédiatres, les néonatalogues, les néphrologues pédiatres ou adultes, les endocrinologues pédiatres ou adultes, les médecins urgentistes, les médecins généralistes, les généticiens cliniciens ou les autres spécialistes confrontés à un symptôme associé voire une complication.

La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin spécialiste du réseau du Centre de référence, en concertation avec les spécialistes d'organes et le médecin traitant.

A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un endocrinologue pédiatre ou un néphrologue pédiatre, alors qu'à l'âge adulte ce sera plus volontiers une coordination par un néphrologue.

- Les médecins impliqués sont :

- Médecin généraliste,
- Néonatalogue,
- Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice,
- Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé,
- Endocrinologues pédiatres et adulte
- Néphrologues pédiatres et adulte
- Biologistes, biochimistes,
- Généticiens cliniciens et moléculaires,
- Urologues,
- Radiologues.

- Les paramédicaux impliqués sont :

- Infirmiers (ères),
- Conseillers en génétique,
- Diététiciens,
- Psychologues.

3.3 Circonstance de découverte/Suspicion diagnostique

La maladie est assez hétérogène dans sa présentation, sa sévérité et son évolution.(8)

Le mode de présentation le plus fréquent chez les nourrissons et les jeunes enfants est l'hypercalcémie aiguë plus ou moins sévère, tandis que les adultes présentent une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose.

a) Manifestations cliniques

Selon l'âge du patient, les manifestations cliniques de l'hypercalcémie peuvent différer.

Chez les nouveau-nés ou les nourrissons, certains signes sont peu spécifiques tels que l'asthénie, le retard de croissance, l'irritabilité, la constipation, la perte de poids, l'anorexie, les vomissements, les douleurs abdominales, l'hypotonie. Si l'hypercalcémie est sévère, cela peut entraîner une polyurie (perte de NaCl et d'eau) et une déshydratation associée à une insuffisance rénale aiguë, des troubles de la conscience et des troubles du rythme cardiaque (diminution de l'espace QT, allongement du segment du PR). La néphrocalcinose est parfois présente dès la période anténatale, et est silencieuse.(9)

A l'âge adulte ou dès l'adolescence, l'atteinte rénale est au-devant du tableau avec des coliques néphrétiques révélatrices de lithiase et/ou une néphrocalcinose secondaire à l'hypercalciurie.(10–12) Ces manifestations rénales peuvent s'associer aux signes d'hypercalcémie mineurs à sévères.

Chez l'adolescent, l'hypercalcémie peut aussi se manifester par des troubles neuropsychiatriques (troubles de l'humeur, troubles psychotiques, confusion, épisodes d'hallucinations).(13,14)

Pendant la grossesse, les femmes porteuses de variants pathogènes peuvent développer une hypercalcémie sévère dans ce contexte d'augmentation physiologique de la production de 1,25(OH)₂ Vitamine D.(15)

b) Biologie

Le tableau biologique classique de l'HII est celui d'une hypercalcémie médiée par la 1,25(OH)₂ Vitamine D : hypercalcémie et hypercalciurie avec une sécrétion de PTH freinée et une 1,25(OH)₂ Vitamine D élevée ou anormalement normale.(12) Une hypophosphatémie par fuite urinaire de phosphate peut être associée dans les variants pathogènes de *SLC34A1*.(16) A noter que l'hypercalciurie est d'origine absorptive et résorptive puisque l'augmentation du calcitriol stimule l'absorption digestive du calcium et la résorption osseuse.(17)

Les principaux examens biologiques prescrits dans le cadre d'une enquête étiologique devant un phénotype évocateur d'HII sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Leur prescription doit être adaptée selon le contexte et l'âge du patient.

En période néonatale, le même bilan peut être réalisé chez les parents.

Biologie sanguine Au mieux, le matin à jeun	Biologie urinaire
Calcium total +/- calcium ionisé*	<i>Urines sur échantillon chez le jeune enfant</i> Calcium, phosphate, créatinine Pour calcul du TmP/GFR et du rapport calcium/créatinine
Phosphate	
Magnésium	
PAL	<i>Urines des 24h chez l'adolescent et l'adulte</i> Calciurie Natriurie Créatinine Urée Phosphaturie
Créatinine	
PTH intacte	
25 OHD	
1,25(OH) ₂ -Vitamine D	

PAL : phosphatases alcalines totales, PTH : parathormone,

*Le dosage du calcium ionisé est nécessaire pour établir le diagnostic d'hypercalcémie car il est possible d'avoir une calcémie normale supérieure et une calcémie ionisée augmentée. A noter que pour le dosage de la calcémie ionisée le prélèvement doit être réalisé au laboratoire, pris en charge et analysé rapidement afin de pouvoir être interprété de façon fiable.

NB : Le dosage de la 24,25(OH)₂D peut également être proposé pour calculer le ratio 25OHD/24,25(OH)₂D qui, lorsqu'il est élevé, oriente vers une variation pathogène de *CYP24A1* ; mais ces dosages sont uniquement réalisés dans des laboratoires spécialisés.(18,19)

L'hypercalcémie est soit mise en évidence sur un bilan biologique devant des symptômes, soit parfois fortuitement sur un bilan de routine.

Les seuils pour définir une hypercalcémie varient selon les études et les publications. L'hypercalcémie est définie selon les études par une valeur supérieure à 2,8 mmol/l au cours de la première année de vie, supérieure à 2,7 mmol/l jusqu'à 17 ans, puis supérieure à 2,6 mmol/l au-delà de 17 ans. Les normes sont rappelées en Annexe 3. (20,21)

L'hypercalcémie sévère est classiquement définie au-delà de 3,4 mmol/l.

On réalise également un bilan phosphocalcique urinaire sur échantillon : phosphate, calcium et créatinine. Il faut également réaliser le même bilan chez les 2 parents.

Chez l'adolescent et l'adulte, on réalise la collecte des urines des 24 heures : créatinine, urée, sodium, calcium, phosphate.

Chez l'enfant, l'hypercalciurie de débit est définie par une calciurie supérieure à 0.1 mmol/kg/jour.

Chez l'adulte, l'hypercalciurie est définie par une calciurie des 24 heures supérieure à 6.25 mmol/jour chez les femmes et à 7.5 mmol/jour chez l'homme.

Les normes de calciurie sont en Annexe 3.

A noter que la calciurie doit s'interpréter en fonction des apports sodés et en protéines animales qui, lorsqu'ils sont excessifs, augmentent la calciurie.

A noter également que l'interprétation des résultats des urines des 24 heures n'est possible que si le recueil urinaire est correct (ni excessif, ni incomplet). Le dosage systématique de la créatinine urinaire permet de s'assurer que le recueil est correct.

Enfin, en cas d'insuffisance rénale, la calciurie est difficilement interprétable (elle est le plus souvent normale ou basse).

c) Radiologie

Une imagerie rénale doit être réalisée :

- L'échographie rénale permet de rechercher une néphrocalcinose et/ou calculs rénaux. Elle est l'examen de référence chez l'enfant.
- Chez l'adulte la tomodensitométrie rénale complètera l'exploration car elle est plus sensible pour le diagnostic de néphrocalcinose et/ou lithiase.

d) Évaluation du retentissement cardiaque par ECG

e) Génétique

Diagnostic moléculaire chez le cas index

L'implication des gènes *CYP24A1* et *SLC34A1* dans l'HII a été démontrée respectivement en 2011 et 2016.(4,5)

De nombreux tableaux clinico-biologiques d'hypersensibilité à la vitamine D persistent sans identification de variant pathogène dans ces deux gènes.

Il existe plusieurs techniques d'analyse moléculaire (séquençage direct (technique Sanger), panel spécifique, séquençage d'exome ou de génome), elles seront utilisées selon le contexte et le circuit de génétique du site concerné.

Toutes ces techniques concourent à l'étude de l'ensemble des régions codantes et des jonctions intron-exon du gène *CYP24A1* et du gène *SLC34A1* et à la recherche de variant(s)

pathogène(s) responsable(s) d'hypercalcémie infantile idiopathique. Les formes les plus sévères d'HII sont récessives, causées par deux variants à l'état hétérozygote composite ou par un variant à l'état homozygote.(22) Un seul variant hétérozygote peut également être retrouvé chez certains patients présentant une forme paucisymptomatique.(23) Les patients hétérozygotes ne présentent pas d'hypercalcémie, ils présentent une hypercalciurie et une perte rénale de phosphate.(24)

Il existe aussi une hétérogénéité clinique intrafamiliale. La variabilité phénotypique semble en effet corrélée à d'autres facteurs non connus à ce jour (possiblement génétiques et environnementaux).(3)

Enquête familiale

Suite à l'identification de variant(s) pathogène(s) chez un patient atteint d'HII, l'étude de ségrégation familiale est indispensable afin d'identifier des porteurs hétérozygotes simples avec une forme pauci-symptomatique (voire asymptomatique) de la maladie.(25)

Dans le cadre d'un projet de grossesse, il n'y a pas lieu de réaliser l'analyse moléculaire d'un conjoint de patient hétérozygote.

Conseil génétique

Dans le cadre de l'analyse génétique pour suspicion d'HII, une consultation spécialisée de conseil génétique est possible afin d'informer les patients (et la parentèle) sur la maladie et son mode de transmission, apporter un conseil génétique familial, dépister les apparentés et accompagner les projets de grossesse des personnes concernées.

Il n'y a pas d'indication à un diagnostic prénatal. Les enfants nés de fratrie HII sont dépistés biologiquement.

f) Annonce du diagnostic et information des parents

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin référent dans le respect des conditions requises pour le dispositif d'annonce, après avoir consacré du temps à sa préparation. Il est recommandé de recevoir le patient avec une personne de confiance, ou les deux parents s'il s'agit d'un enfant mineur. Il est important de rappeler les informations déjà connues du patient et de sa famille, avant les résultats des examens complémentaires pratiqués afin de confirmer la suspicion de la maladie. Le médecin doit évaluer la réceptivité du patient, en évaluant ses réactions et en étant attentif à l'expression de ses émotions tout au long de la consultation.

Après l'annonce, il est important de vérifier ce qui a été compris et de répondre aux questions éventuelles. L'annonce et les explications faites à l'enfant lui-même ainsi qu'à ses frères et sœurs sont des étapes importantes devant être organisées en temps utile, avec des mots doux et adéquats. La suite de la prise en charge doit être évoquée de façon claire ainsi que l'impact de la maladie chronique au quotidien ; et il peut être proposé d'autres entretiens si nécessaires.

Un rendez-vous avec un psychologue peut également être proposé au moment de l'annonce (comme lors des étapes importantes du parcours de prise en charge).

3.4. Diagnostics différentiels

a) Principal diagnostic différentiel : ladite hypersensibilité à la Vitamine D

Le principal diagnostic différentiel de l'HII est celui d'une **hypersensibilité à la vitamine D**. L'hypersensibilité à la vitamine D est plus un état physiologique transitoire qu'une réelle pathologie.

Elle est souvent un diagnostic fortuit sur des examens sanguins en maternité (ou dans les 1^{ères} semaines de vie), prescrits pour des signes cliniques aspécifiques.

Elle partage les points communs suivants avec l'HII :

- Profil hormonal : hypercalcémie/hypercalciurie avec PTH freinée et une concentration élevée de 1,25(OH)₂ Vitamine D.
- Prise en charge : arrêt de la supplémentation en Vitamine D, il existe très rarement une indication à des traitements spécifiques (cf paragraphe 4).

Les principales différences avec l'HII sont :

- Pas de cause génétique retrouvée,
- Valeurs de calcémie au diagnostic en moyenne moins élevées (<3,4 mmol/L),
- Bonne tolérance clinique (asymptomatique),
- Évolution spontanément favorable en quelques semaines/mois dans la plupart des cas.

Au plan physiopathologique, il s'agit probablement d'une immaturité enzymatique transitoire (CYP24A1).

b) Autres causes d'hypercalcémie/hypercalciurie à PTH freinée (ou basse) chez l'enfant (figure du paragraphe 6.2)

- **Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie**

Le gène *SLC34A3* (MIM *609826) localisé en 9q34.3 code pour le co-transporteur sodium-Phosphate NaPi-IIc exprimé à la membrane apicale des cellules du tubule rénal proximal. Les variations pathogènes et bi-allélique de ce gène sont responsables du Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie (RHH) (MIM #241530). Les conséquences fonctionnelles sont sensiblement les mêmes que dans les atteintes du gène *SLC34A1*.(23) Au plan phénotypique, il existe principalement une hypophosphatémie par perte rénale non FGF23 dépendante et une hypercalciurie. **La calcémie est généralement normale, raison pour laquelle on ne parle pas d'HII pour ce phénotype.**

Chez l'adulte les mutations à l'état hétérozygotes des gènes *SLC34A3*, *SLC9A3R1* (codant pour NHERF1) et *SLC34A1* sont responsables de tableaux cliniques de perte rénale primitives de phosphate associant hypophosphatémie d'origine rénale, calcitriol élevé et hypercalciurie, mais sans hypercalcémie.

- **Intoxication à la vitamine D liée à un surdosage**

Soit par erreur de prescription, soit par prise excessive accidentelle.(26) Il faut également se méfier des formes non médicamenteuses (connues sous l'appellation « compléments alimentaires ») contenant de la Vitamine D non soumises à la

règlementation du médicament.(27) Le tableau biologique d'hypercalcémie/hypercalciurie, la PTH freinée est associée à une concentration très élevée de 25OHD.(28) L'hypercalcémie peut être très sévère et symptomatique nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique.

- **Syndrome de Williams-Beuren ou microdélétion 7q11 (MIM #194050)**

Il touche environ 1 personne sur 7 500 à 10 000. Il se caractérise par des éléments morphologiques faciaux caractéristiques, des difficultés d'apprentissage, une sténose aortique supra-valvulaire, des anomalies des voies urinaires et une hypercalcémie avec néphrocalcinose chez 5 à 50 % des patients.(29) Les mécanismes à l'origine de l'hypercalcémie, qui peut se résoudre spontanément en quelques jours ou semaines, restent inconnus, mais une anomalie du métabolisme de la 1,25(OH)₂ Vitamine D et une diminution de la production de calcitonine ont été mises en cause.(28,30) Il existe un PNDS de la filière AnDDI-Rares consacré à cette maladie.(31)

- **Cytostéatonécrose**

Elle survient, le plus souvent, dans un contexte périnatal d'anoxo-ischémie et/ou de sepsis et/ou d'hypothermie thérapeutique. Elle peut survenir jusqu'aux 6 premières semaines de vie. Elle se caractérise par des plaques et des nodules érythémateux violacés, uniques ou multiples, durs à la palpation qui peuvent évoluer en calcifications. Ces nodules se localisent volontiers sur le dos, le visage, les fesses et les épaules. Il s'agit d'une hypodermite aiguë. L'histologie correspond à une panniculite lobulaire avec nécrose et cristallisation graisseuse, infiltrat granulomateux, dépôts calciques.

L'hypercalcémie peut être retardée par rapport aux signes cutanés. Elle peut être très sévère et symptomatique et son intensité est associée à l'étendue des lésions cutanées.(32) L'hypercalcémie est 1,25(OH)₂ Vitamine D dépendante avec probablement une activation macrophagique de la un alpha hydroxylase.(33) La prise en charge thérapeutique est superposable à celle de l'HII. La surveillance du bilan phosphocalcique est nécessaire dans cette situation clinique même si toutes les cytotéatonécroses ne vont pas développer une hypercalcémie.

- **Hypophosphatasie**

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui peut se révéler en période néonatale par une simple hypercalcémie/hypercalciurie avec valeur de PTH basse.(34) Le diagnostic biologique est fait sur un taux sérique de PAL bas ou effondré, raison pour laquelle le dosage des PAL doit être systématique devant un tableau d'hypercalcémie en pédiatrie. L'hypophosphatasie affecte principalement la minéralisation osseuse et dentaire. Elle est causée par des variants pathogènes du gène *ALPL* qui code pour la phosphatase alcaline non tissu spécifique.(35,36)

Il existe un PNDS de la filière OSCAR consacré à cette maladie.(37)

- **Chondrodysplasie métaphysaire de Jansen**

Il s'agit d'une maladie très rare autosomique dominante caractérisée par un nanisme à membres courts avec déformations des membres inférieurs, associée à une hypercalcémie/hypercalciurie et une valeur de PTH basse et qui est liée à des variants pathogènes hétérozygotes du récepteur de la PTH-PTHrP, entraînant une activation constitutive du ligand.(38)

c) Autres causes de néphrocalcinose de l'enfant

Pour les différentes causes de néphrocalcinose de l'enfant, vous pouvez consulter le PNDS de la filière ORKiD Lithiases de l'enfant.(39)

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

4.1. Objectifs

- Augmenter la survie des formes graves,
- Améliorer la morbidité des formes graves (prise en charge de l'hypercalcémie aiguë),
- Prévenir les complications de l'hypercalcémie chronique (néphrocalcinose, altération de la fonction rénale, lithiase urinaire, mauvaise prise pondérale au cours des premiers mois de vie),
- Optimiser la qualité de vie en limitant la surmédicalisation des formes peu sévères,
- Accompagner le patient et sa famille dans toutes les dimensions du parcours médical.

4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique de l'HII est coordonnée par un médecin spécialisé en métabolisme phosphocalcique. A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un pédiatre (endocrinologue ou néphrologue), alors qu'à l'âge adulte il s'agit généralement d'une coordination par un néphrologue.

Les médecins pouvant être impliqués sont :

- Pédiatres, néonatalogues, urgentistes, endocrinologues, néphrologues, pédiatre de ville,
- Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice,
- Néphrologues,
- Urologues,
- Médecins généralistes traitants
- Radiologues

Les personnels non-médicaux qui peuvent également être impliqués sont :

- Infirmiers (ères), conseillers en génétique,
- Diététiciens,
- Psychologues

4.3 Modalités pratiques du traitement

a) Traitement de l'hypercalcémie aiguë en urgence

1. Quand faut-il instaurer un traitement d'urgence de l'hypercalcémie ?

L'indication d'un traitement d'urgence dépend de la sévérité de l'hypercalcémie et surtout du retentissement clinique. Toutes les hypercalcémies ne nécessitent pas une prise en charge thérapeutique en urgence.

Il n'existe pas de classification ou de gradation formelle de la sévérité de l'hypercalcémie. Cependant, la sévérité des signes cliniques est le plus souvent corrélée à la calcémie et/ou sa vitesse d'évolution. Habituellement, on parle d'hypercalcémie sévère à partir de 3.4 mmol/l car c'est vers ce seuil que les signes et symptômes deviennent apparents presque chez tous les patients.

Toute hypercalcémie symptomatique nécessite une prise en charge en urgence.

2. Prise en charge de l'hypercalcémie sévère en urgence

Chaque service d'urgence pédiatrique et adulte dispose de protocoles pour la prise en charge de l'hypercalcémie aiguë et le but de ce PNDS est de reprendre les grandes lignes sans établir un protocole spécifique.

Mesure de première intention :(40)

- Prise en charge dans une unité de soins adapté au niveau de sévérité.
- Arrêt des apports calciques et des médicaments hypercalcémiant (supplémentation en Vitamine D et supplémentation calcique).
- Restauration de la volémie et réhydratation. Le soluté utilisé est généralement le sérum salé isotonique (NaCl 0.9%). Outre l'expansion volémique, la réhydratation permet de diminuer la calcémie par dilution et d'augmenter l'élimination urinaire du calcium au niveau du tubule proximal et de l'anse de l'Henlé. Il est également important de monitorer précisément les apports potassiques à l'évolution de la kaliémie compte tenu d'un risque possible d'hypokaliémie
- En cas d'efficacité insuffisante de ces premières mesures sur la baisse de la calcémie, l'utilisation de furosémide peut-être envisagée pour permettre d'augmenter encore la calciurèse mais sous réserve d'une restauration préalable de la volémie et d'une monitoring précis de celle-ci.(40)

Si malgré l'hyperhydratation l'hypercalcémie persiste :

- Utilisation de bisphosphonate en intraveineux.(40,41)
Le Pamidronate (posologie entre 0.5 et 1 mg/kg selon l'âge) est préféré car sa demi vie est relativement courte. L'effet hypocalcémiant s'observe au bout de 12 à 24h. Une 2^{ème} injection peut être réalisée au cas par cas.(42)
Le mécanisme d'action est une inhibition de la résorption osseuse par apoptose des ostéoclastes.
- Les formes extrêmement sévères d'hypercalcémie (exceptionnellement dans le cas des HII) peuvent nécessiter un recours à la dialyse.(40)

Exceptionnellement, la Calcitonine peut être utilisée.(40,43–47) Elle inhibe la résorption ostéoclastique et favorise l'excrétion rénale de calcium. Son effet est rapide mais très transitoire (moins de 24h). Le risque de tachyphylaxie après usage répété limite son indication.

b) Traitements au long cours de l'HII

1. Quand faut-il initier un traitement au long cours ?

Le traitement au long cours est soit initié après la prise en charge d'une hypercalcémie aiguë en urgence, soit initié d'emblée lorsque l'hypercalcémie initiale est bien tolérée cliniquement, mais présente des critères de gravité pouvant conduire à des complications rénales à long

terme (néphrocalcinose, néphrolithiase, altération de la fonction rénale). La présence d'une néphrocalcinose à l'échographie ou une calciurie très élevée persistante sont des critères de gravité justifiant la mise en place d'un traitement spécifique.

Dans les présentations plus modérées d'HII, sans symptômes et sans critère de gravité, la prise en charge se limite à un traitement non spécifique (arrêt de la supplémentation en vitamine D et bonne hydratation) et une surveillance clinico-biologique.(48)

2. Modalités du traitement au long cours

Prise en charge non spécifique

Viser à diminuer les apports en 25OHD et en calcium

- Arrêt de la supplémentation en vitamine D native,
- Assurer des apports hydriques oraux adaptés à l'âge.
- Dans les formes sévères ayant nécessité un traitement de l'hypercalcémie aiguë, régime pauvre en calcium (lait sans calcium type LOCASOL) préconisé uniquement pendant une durée limitée et sous étroite surveillance

Viser à limiter l'hypercalciurie

- Régime normoprotidique et normosodé

Traitement spécifique

- Traitement spécifique de l'HII liée au gène CYP24A1

On utilise des médicaments antifongiques.

Ce sont des inhibiteurs de la un-alpha hydroxylase (et de la 25 hydroxylase) par inhibition aspécifique du cytochrome P450 mitochondrial.(49)

Ils peuvent avoir des effets secondaires potentiels graves (hépatotoxicité, néphrotoxicité).

Ils n'ont pas d'AMM dans cette indication et. Aucune étude de grande échelle n'est publiée pour valider leur efficacité et leur sécurité. **Nos recommandations sont basées sur notre expertise et les quelques cas cliniques rapportés dans la littérature.**

Nous recommandons que l'indication thérapeutique soit discutée et validée par le réseau du centre de référence. La prescription de ces thérapeutiques nécessite une surveillance clinico-biologique rapprochée. La durée de prescription doit être la plus courte possible et les effets secondaires potentiels expliqués clairement aux parents.(50)

Les 2 molécules utilisées sont :

- Ketoconazole : 3 mg/kg/8h, per os ; risque d'hépatotoxicité sévère avec insuffisance hépatique aiguë. (49,51)
- Fluconazole : 3 à 12 mg/kg/j per os ; par rapport au kétoconazole, le potentiel inhibiteur de la un-alpha hydroxylase est moins important mais la toxicité est nettement moins importante ; moins de données disponibles actuellement que pour le kétoconazole.(52)
- Traitement spécifique de l'HII liée au gène SLC34A1 et SLC34A3

Même si l'HII par mutations du gène SLC34A1 est associée *in fine* à une absorption digestive excessive de calcium dépendante de 1,25(OH)₂-Vitamine D, le point de départ du dérèglement est une fuite urinaire de phosphate dans le tubule proximal par diminution de l'expression membranaire des co-transporteurs NaPi-IIa.(5)

Chez l'enfant

Le traitement spécifique de première ligne est une simple supplémentation en phosphate (40-60 mg/kg/j répartie en 4 prises à prendre à distance de la prise des biberons) associé aux mesures non spécifiques.

Chez l'adulte

On peut essayer un traitement par dipyridamole (PERSANTINE) qui augmente l'expression de NaPi-IIa à la membrane apicale.(53–55) Mais ce traitement présente une mauvaise tolérance fréquente et une efficacité inconstante. La supplémentation en phosphate est exceptionnelle et à discuter au cas par cas. Elle peut s'avérer nécessaire en cas de phénotype osseux marqué et évolutif et ne devra être débutée qu'après avoir contrôlé l'hypercalciurie (par un traitement par diurétique thiazidique) afin de limiter le risque d'aggravation de la maladie lithiasique rénale ou de néphrocalcinose.

Autre possibilité thérapeutique

L'utilisation des glucocorticoïdes pour traiter l'hypercalcémie dans le contexte d'HII est retrouvée dans la littérature (par exemple Prednisone 0,5-2 mg/kg/j).(56–58) Ils agissent en inhibant l'absorption digestive de calcium et par activation de la *CYP24A1*. Cependant, il est décrit que la réponse n'est pas constante et leur utilisation à long terme pose le problème des effets secondaires liés à l'excès de glucocorticoïdes.

3. Quand peut-on arrêter le traitement au long cours ?

Habituellement, l'hypercalcémie est résolutive au cours des premiers mois/années de vie et le traitement spécifique peut progressivement être diminué et arrêté, basé sur l'évolution des valeurs biologiques sanguines et urinaires. Compte-tenu des effets secondaires potentiellement graves (hépatotoxicité), la durée du traitement doit être la plus courte possible.

L'hypercalciurie peut persister après la résolution de l'hypercalcémie et la poursuite des mesures non spécifiques vise à limiter l'excrétion urinaire de calcium qui sur le long terme peut conduire à des complications rénales.

c) Prise en charge des complications

- Hypercalcémie symptomatique (cf ci-dessus).
- Néphrocalcinose et lithiase rénale : l'ensemble des thérapeutiques non spécifiques et spécifiques du mécanisme de l'HII mentionnées ci-dessus qui vise à limiter l'hypercalcémie et l'hypercalciurie.

5. SUIVI

5.1. Objectifs

Les objectifs généraux du suivi des patients sont :

- Surveiller l'observance et l'adhésion au traitement,
- Surveiller et évaluer l'efficacité du traitement,
- Prévenir les effets indésirables du traitement,
- Organiser le parcours de suivi adapté à la forme clinique et planifier le rythme des consultations de surveillance et des examens complémentaires futurs.

5.2. Professionnels impliqués

Cette pathologie peut être suivie conjointement par des médecins libéraux formés en lien avec un spécialiste référent (endocrinologue ou néphrologue) joignable en cas de doute.

A l'âge pédiatrique, la coordination du suivi est généralement assurée par un pédiatre endocrinologue ou néphrologue.

A l'âge adulte, la coordination sera plus volontiers assurée par un néphrologue.

Les médecins pouvant être impliqués sont :

- Pédiatres traitants
- Médecins généralistes traitants
- Pédiatres Endocrinologues
- Néonatalogues
- Pédiatres Néphrologues
- Radiologues pédiatriques et radiologues d'adultes
- Urgentistes et Réanimateurs confrontés à une complication révélatrice,
- Néphrologues
- Endocrinologues
- Urologues
- Internistes
- Rhumatologues
- Dentistes

Les personnels non médicaux qui peuvent également être impliqués sont :

- Infirmier (ères)
- Conseiller en génétique
- Diététiciennes
- Psychologues

5.3. Rythme et contenu du suivi

Les données sur le suivi de cette pathologie restent imprécises avec peu de données disponibles et « empiriques » selon les centres.

Environ 50% des enfants normalisent leur calciurie à 6 mois de vie.

Le principal risque évolutif qui détermine le suivi de cette affection est celui de l'aggravation de la néphrocalcinose au cours de la vie et donc de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, parfois même à l'âge pédiatrique.(59) Les autres risques sont quasi nuls.

Du fait de sa bénignité relative et son évolution rapidement favorable dans la majorité des cas, il faut être vigilant à ne pas « surmédicaliser » le suivi de ces patients (excès d'explorations, hospitalisations multiples et mise en route de thérapeutiques non-indiquées...).

5.4. Quand et comment reprendre la supplémentation en vitamine D ?

Les critères sont assez variables d'une équipe à l'autre et des études à long terme sont nécessaires.

La vitamine D doit être reprise lorsque la « carence » devient symptomatique pour le métabolisme osseux, c'est-à-dire lorsque la balance calcique devient défavorable (équivalent à une situation de calcipénie) et entraîne donc une stimulation de l'ostéolyse pour maintenir une calcémie normale.

Les principaux éléments indicateurs de cette calcipénie sont :

- Ascension de la PTH
- Calciurie indosable ou très basse

Il est alors logique de reprendre la supplémentation en vitamine D dès que la PTH atteint la partie haute des valeurs normales et ce, sans attendre qu'elle dépasse la limite supérieure. La valeur dépend de la technique de dosage (Annexe 2).

Le seuil de cristallisation en absolu ne varie pas avec l'âge et est fixé à 3,8 mmol/L de calciurie.

Les modalités de reprise doivent suivre les recommandations pour la tranche d'âge. Les nouvelles recommandations pédiatriques ont été publiées en mars 2022.(60)

Les apports recommandés sont de 400 à 800 UI par jour en population générale, ce qui est administrable par :

- 2 gouttes par jour de vitamine D (entre 600 et 660 UI selon la galénique) de 0 à 18 ans
- 1 ampoule de 50 000 UI de vitamine D tous les 3 mois à partir de l'âge de 2 ans.

Chez l'adulte, on privilégiera les doses quotidiennes pour limiter les à coup hypercalciuriques. Une réévaluation biologique doit être réalisée environ 1 mois après la reprise de vitamine D.

5.5. Quelles modalités de suivi ? « Calendrier de suivi »

a) Suivi après le diagnostic

Formes sévères nécessitant un traitement spécifique

Examens complémentaires	Fréquence
<u>Sang :</u> Calcémie totale ou ionisée/phosphatémie Ionogramme sanguin, urée /créatinine PTH 25OHD ASAT, ALAT (si traitement antifongique)	1 mois après la mise en route du traitement ou modification de dose Tous les 6 mois
<u>Urines : sur miction</u> Créatinine, Calciurie. pH urinaire	1 mois après la mise en route du traitement ou modification de dose Tous les 6 mois
<u>Echographie rénale :</u>	1 fois par an

Formes non sévères sans traitement spécifique (c'est-à-dire, arrêt simple de la vitamine D et consignes générales) :

Examens complémentaires	Fréquence
<u>Sang :</u> Calcémie totale ou ionisée/phosphatémie Ionogramme sanguin, urée /créatinine PTH 25OHD	Tous les 3 à 6 mois
<u>Urines : sur miction</u> Créatinine, Calciurie.	Tous les 2 à 3 mois
<u>Echographie rénale :</u>	1 fois par an

b) Suivi après la reprise de la supplémentation en vitamine D

Le rythme de suivi proposé est celui pour lequel les patients n'ont pas de récurrence d'hypercalcémie/hypercalciurie lors de la reprise de vitamine D.

Examens complémentaires	Fréquence
<u>Sang :</u> Calcémie totale ou ionisée/phosphatémie Ionogramme sanguin, urée /créatinine PTH 25OHD +/- 1,25(OH) ₂ Vitamine D	1 mois après la reprise Puis 1 fois par an jusqu'à 5 ans Puis à 8-10ans Puis à 12-15ans Puis à 15-15ans Pour l'adulte tous les 5 ans
<u>Urines : sur miction</u> Créatinine, Calciurie.	1 mois après la reprise Puis 1 fois par an jusqu'à 5 ans Puis à 8-10ans Puis à 12-15ans Puis à 15-15ans Pour l'adulte tous les 5 ans
<u>Echographie rénale :</u>	1 fois tous les 5 ans si normale ou néphrocalcinose non évolutive

5.6. Suivi social/scolaire ?

Cette affection est bénigne dans la grande majorité des cas. Il n'y a donc aucune particularité en lien avec la scolarité et la vie professionnelle.

Cette affection n'entre pas dans les critères de l'ALD.

En revanche, en cas de néphrocalcinose avec évolution vers l'insuffisance rénale chronique, des aménagements peuvent se discuter en fonction du stade de la maladie (cf PNDS de la filière ORKiD Maladie rénale chronique de l'enfant).(61)

ANNEXES

ANNEXE 1 : Normes de la calcémie (JBMR 2017 Thakker, JCEM 2013 Carlow) et la calciurie (J Pediatr 1997) en fonction de l'âge

Table 2. Age-Specific Reference Intervals for Serum Total and Ionized Calcium Concentrations

Reference	Total calcium ^a		Ionized calcium ^b	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Cord blood	8.2–11.2	2.05–2.80	5.20–6.40 ^b	1.30–1.60 ^b
Neonate (24 hours)	NR	NR	4.40–5.44 ^b	1.10–1.36 ^b
Neonate (5 days)	NR	NR	4.88–5.92 ^b	1.22–1.38 ^b
Birth to 90days	8.0–11.3 ^a	2.00–2.80 ^a	NR	NR
91–180 days	8.9–11.2 ^a	2.20–2.80 ^a	NR	NR
181–364 days	9.0–11.3 ^a	2.30–2.80 ^a	NR	NR
1–3 years	8.9–11.1 ^a	2.20–2.80 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
4–11 years	8.7–10.7 ^a	2.20–2.70 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
12–18 years	8.5–10.7 ^a	2.10–2.70 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
>19 years	8.5–10.5 ^a	2.20–2.60 ^a	4.64–5.28 ^b	1.16–1.32 ^b

NR = not reported.
^aSerum total calcium measured in vitamin D–replete children and young adults, excluding those from renal, endocrine, and critical care unit; thus, these individuals likely had a plasma albumin in the normal range (with serum 25(OH)D₃ concentrations of 30 to 80 mg/dL or 75 to 200 nmol/L) and adapted from Roizen JD, Shah V, Levine MA, Carlow DC (Determination of reference intervals for serum total calcium in the vitamin D-replete pediatric population. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):E1946–50).
^bCord blood calcium concentrations and serum ionized calcium concentrations adapted from Alan Wu (Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2006).

Le tableau suivant rappelle les repères simplifiés de valeurs de calciurie évaluées par le rapport calcium/créatinine sur une miction (le matin) en mmol/mmol.

Tranche d'âge	Moins de 2 ans	2-4 ans	5-10 ans	10-18 ans	Adultes
Ca/Cr (mmol/mmol)	1,5 – 2,2	0,7 – 1,4	0,2 – 0,8	0,1 – 0,7	0,05 – 0,5

ANNEXE 2 : Valeurs normales de PTH selon les techniques

Kit	Technique	Valeurs normales (ng/L)
Roche on a Cobas analyzer	Electro-CLIA*	15-65
Liaison 1-84 PTH Assay, DiaSorin	CLIA*	6.5-36.8
Liaison XL Assay, DiaSorin	CLIA*	5-40
Access Intact, Beckman Coulter	CLIA*	10-50
Centaur, Siemens, Deerfield	CLIA*	17-84

Abréviations* : CLIA, chemi-luminescence-immuno assay

ANNEXE 3 : Liste des participants aux PNDS

Ce PNDS a été co-coordonné par les Drs Cyril Amouroux, Valérie Porquet-Bordes et Anya Rothenbuhler.

Rédaction

Dr Elodie Adler, Pédiatre Endocrinologue, CRM CaP, AP.HP Bicêtre
Dr Cyril Amouroux, Pédiatre Endocrinologue, CRM CaP, CHU Montpellier
Dr Valérie Porquet-Bordes, Pédiatre Endocrinologue, CRM CaP, CHU Toulouse
Dr Anya Rothenbuhler, Pédiatre Endocrinologue, CRM CaP, AP.HP Bicêtre

Relecture :

Pédiatres :

Pr Justine Bacchetta, Pédiatre Néphrologue, CHU Lyon
Pr Gilles Cambonie, Pédiatre Réanimateur, CHU Montpellier
Dr Odile Dicky, Pédiatre Néonatalogue, CHU Toulouse
Pr Thomas Edouard, Pédiatre Endocrinologue, CHU Toulouse
Pr Vincent Guigonis, Pédiatre Néphrologue, CHU Limoges
Dr Fairouz Halitim, Pédiatre libérale, Paris
Pr Agnès Linglart, Pédiatre Endocrinologue, AP.HP Bicêtre
Dr Emeline Marquant, Pédiatre Endocrinologue, AP.HM
Pr Denis Morin, Pédiatre Néphrologue, CHU Montpellier
Pr Jean Pierre Salles, Pédiatre Endocrinologue, CHU Toulouse

Médecins d'adulte :

Dr Jean-Philippe Bertocchio, Néphrologue, AP.HP Pitié Salpêtrière
Pr Marie Courbebaisse, Néphrologue, AP.HP Pitié Salpêtrière
Pr Pascal Houiller, Néphrologue, AP.HP Pitié Salpêtrière

Conseillère en génétique

Barbara Girerd, AP.HP. Bicêtre et Necker

ANNEXE 4 – Coordonnées des centres experts et de la filière de santé maladies rares OSCAR

Animateur de la filière OSCAR : Pr Agnès LINGLART

Contact : filiere.oscar@aphp.fr

Site : [\(1\)](#)

Réseau des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate (CaP)

Centre de référence coordonnateur	Agnès	Linglart	agnes.linglart@aphp.fr
Centres de référence constitutifs			
Caen	Nicolas	Gruchy	gruchy-n@chu-caen.fr
Lyon	Justine	Bacchetta	justine.bacchetta@chu-lyon.fr
Nantes	Lucie	Figueres	lucile.figueres@chu-nantes.fr
Paris Bretonneau	Catherine	Chaussain	catherine.chaussain@parisdescartes.fr
Paris Cochin	Karine	Briot	karine.briot@cch.aphp.fr
Paris Pompidou	Pascal	Houillier	pascal.houillier@inserm.fr
Rouen	Mireille	Castanet	mireille.castanet@chu-rouen.fr
Toulouse	Thomas	Edouard	edouard.t@chu-toulouse.fr
Centres de compétence			
Amiens	Karine	Braun	braun.karine@chu-amiens.fr
Angers	Claire	Briet	claire.briet@chu-angers.fr
Besançon	Brigitte	Mignot	bmignot@chu-besancon.fr
Bordeaux	Jérôme	Harambat	jerome.harambat@chu-bordeaux.fr
Clermont-Ferrand	Igor	Tauveron	itauveron@chu-clermontferrand.fr
Dijon	Candace	Bensignor	candace.bensignor@chu-dijon.fr
Grenoble	Olivier	Chabre	olivierchabre@chu-grenoble.fr
La Réunion	Patricia	Pigeon Kherchiche	p.pigeonk@chu-reunion.fr
Lille	Iva	Gueorguieva	iva.gueorguieva@chru-lille.fr
Marseille	Emeline	Marquant	emeline.marquant@ap-hm.fr
Montpellier	Cyril	Amouroux	cyril-amouroux@chu-montpellier.fr
Nancy	Emeline	Renard	e.renard@chru-nancy.fr
Nice	Nicolas	Chevalier	chevalier.n@chu-nice.fr
Paris La Pitié Salpêtrière	Cécile	Ghander	cecile.ghander@aphp.fr

Paris Robert Debré	Gianpaolo	Defilippo	gianpaolo.defilippo@aphp.fr
Reims	Thanh Sang	Ly	tly@chu-reims.fr
Rennes	Marie Béatrice	Saade	marie-beatrice.saade@chu-rennes.fr
Saint-Etienne	Natacha	Germain	natacha.germain@chu-st-etienne.fr
Strasbourg	Nathalie	Jeandidier	nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr

1. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1 août 1953;265(6779):255-6.
2. Morgan HG, Mitchell RG, Stowers JM, Thomson J. Metabolic studies on two infants with idiopathic hypercalcaemia. *Lancet*. 16 juin 1956;270(6929):925-31.
3. McTaggart SJ, Craig J, MacMillan J, Burke JR. Familial occurrence of idiopathic infantile hypercalcemia. *Pediatr Nephrol*. oct 1999;13(8):668-71.
4. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 4 août 2011;365(5):410-21.
5. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-Recessive Mutations in SLC34A1 Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol*. févr 2016;27(2):604-14.
6. Colussi G, Ganon L, Penco S, De Ferrari ME, Ravera F, Querques M, et al. Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1): implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. mars 2014;29(3):636-43.
7. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 1 juill 2012;523(1):9-18.
8. Schlingmann KP, Cassar W, Konrad M. Juvenile onset IHH and CYP24A1 mutations. *Bone Rep*. déc 2018;9:42-6.
9. Kang SJ, Lee R, Kim HS. Infantile hypercalcemia with novel compound heterozygous mutation in SLC34A1 encoding renal sodium-phosphate cotransporter 2a: a case report. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. mars 2019;24(1):64-7.
10. Meusburger E, Mündlein A, Zitt E, Obermayer-Pietsch B, Kotzot D, Lhotta K. Medullary nephrocalcinosis in an adult patient with idiopathic infantile hypercalcaemia and a novel CYP24A1 mutation. *Clin Kidney J*. avr 2013;6(2):211-5.
11. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol*. août 2013;190(2):552-7.
12. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. avr 2013;8(4):649-57.
13. Udwin O, Yule W, Martin ND. Age at diagnosis and abilities in idiopathic hypercalcaemia. *Arch Dis Child*. déc 1986;61(12):1164-7.
14. Udwin O, Yule W, Martin N. Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia. *J Child Psychol Psychiatry*. mars 1987;28(2):297-309.
15. Dinour D, Davidovits M, Aviner S, Ganon L, Michael L, Modan-Moses D, et al. Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake. *Pediatr Nephrol*. janv 2015;30(1):145-52.
16. Kurnaz E, Savaş Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Rare Cause of Infantile Hypercalcemia: A Novel Mutation in the SLC34A1 Gene. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):278-84.
17. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, Cole DEC, Horst R, Abrams SA, et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2012;97(2):E268-274.

18. Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, Vantyghem MC, et al. CYP24A1 Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2015;100(10):E1343-1352.
19. Kowalska E, Rola R, Wójcik M, Łaszcz N, Płudowski P, Wierzbicka A, et al. Analysis of vitamin D3 metabolites in survivors of infantile idiopathic hypercalcemia caused by CYP24A1 mutation or SLC34A1 mutation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 2021;208:105824.
20. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem.* sept 2013;59(9):1393-405.
21. Roizen JD, Shah V, Levine MA, Carlow DC. Determination of reference intervals for serum total calcium in the vitamin D-replete pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2013;98(12):E1946-1950.
22. Güven A, Konrad M, Schlingmann KP. Idiopathic infantile hypercalcemia: mutations in SLC34A1 and CYP24A1 in two siblings and fathers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 31 août 2020;33(10):1353-8.
23. Lenherr-Taube N, Young EJ, Furman M, Elia Y, Assor E, Chitayat D, et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia-Part 1: Biochemical and Genetic Findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 27 sept 2021;106(10):2915-37.
24. Cools M, Goemaere S, Baetens D, Raes A, Desloovere A, Kaufman JM, et al. Calcium and bone homeostasis in heterozygous carriers of CYP24A1 mutations: A cross-sectional study. *Bone.* déc 2015;81:89-96.
25. Mirea AM, Pop RM, Căinap SS, Trifa AP. Presymptomatic diagnosis of CYP24A1-related infantile idiopathic hypercalcemia: A case report. *Eur J Med Genet.* déc 2020;63(12):104100.
26. Gorris MA, Arora H, Lieb DC, Aloï JA. A Word of Caution When Prescribing High-Dose Vitamin D. *Am J Med.* avr 2017;130(4):e129-30.
27. Moulis G, Batz A, Durrieu G, Viard C, Decramer S, Montastruc JL. Severe neonatal hypercalcemia related to maternal exposure to nutritional supplement containing Spirulina. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2012;68(2):221-2.
28. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* août 1999;13(6):542-7.
29. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 21 janv 2010;362(3):239-52.
30. Kim YM, Cho JH, Kang E, Kim GH, Seo EJ, Lee BH, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* mars 2016;21(1):15-20.
31. 2014 - PNDS - Syndrome de Williams-Beuren.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/pnds_-_syndrome_de_williams-beuren.pdf
32. Del Pozzo-Magaña BR, Ho N. Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn: A 20-Year Retrospective Study. *Pediatr Dermatol.* nov 2016;33(6):e353-5.
33. Farooque A, Moss C, Zehnder D, Hewison M, Shaw NJ. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in subcutaneous fat necrosis. *Br J Dermatol.* févr 2009;160(2):423-5.
34. Mochizuki H, Saito M, Michigami T, Ohashi H, Koda N, Yamaguchi S, et al. Severe hypercalcaemia and respiratory insufficiency associated with infantile hypophosphatasia

caused by two novel mutations of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Eur J Pediatr.* mai 2000;159(5):375-9.

35. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2016;12(4):233-46.

36. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* juin 2016;14(3):95-105.

37. pnds_hpp_-_version_finale.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_hpp_-_version_finale.pdf

38. Schipani E, Langman C, Hunzelman J, Le Merrer M, Loke KY, Dillon MJ, et al. A novel parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor mutation in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1999;84(9):3052-7.

39. pnds_lithiase_texte_30032021.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_lithiase_texte_30032021.pdf

40. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child.* juin 2012;97(6):533-8.

41. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* mars 2018;54(3):223-33.

42. Skalova S, Cerna L, Bayer M, Kutilek S, Konrad M, Schlingmann KP. Intravenous pamidronate in the treatment of severe idiopathic infantile hypercalcemia. *Iran J Kidney Dis.* mars 2013;7(2):160-4.

43. Goodyer PR, Frank A, Kaplan BS. Observations on the evolution and treatment of idiopathic infantile hypercalcemia. *J Pediatr.* nov 1984;105(5):771-3.

44. Alon U, Berkowitz D, Berant M. Idiopathic infantile hypercalcemia: rapid response to treatment with calcitonin. *Child Nephrol Urol.* 1992;12(1):47-50.

45. Wilhelm-Bals A, Parvex P, Magdelaine C, Girardin E. Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism. *Pediatrics.* mars 2012;129(3):e812-816.

46. García Soblechero E, Ferrer Castillo MT, Jiménez Crespo B, Domínguez Quintero ML, González Fuentes C. Neonatal hypercalcemia due to a homozygous mutation in the calcium-sensing receptor: failure of cinacalcet. *Neonatology.* 2013;104(2):104-8.

47. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res.* nov 2017;32(11):2157-70.

48. Lenherr-Taube N, Furman M, Assor E, Elia Y, Collins C, Thummel K, et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia-Part 2: A Longitudinal Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 27 sept 2021;106(10):2938-48.

49. Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, Linglart A, Guillozo H, Jehan F, et al. Infantile hypercalcemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment. *J Pediatr.* août 2010;157(2):296-302.

50. Breslau NA, Preminger GM, Adams BV, Otey J, Pak CY. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1992;75(6):1446-52.

51. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL, Harris PC, Singh RJ, Wu Y, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission

due to CYP24A1 mutations: effects of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):E423-427.

52. Sayers J, Hynes AM, Srivastava S, Downen F, Quinton R, Datta HK, et al. Successful treatment of hypercalcaemia associated with a CYP24A1 mutation with fluconazole. *Clin Kidney J.* août 2015;8(4):453-5.

53. Prié D, Couette S, Fernandes I, Silve C, Friedlander G. P-glycoprotein inhibitors stimulate renal phosphate reabsorption in rats. *Kidney Int.* sept 2001;60(3):1069-76.

54. Prié D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G. Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold. *J Am Soc Nephrol.* juill 1998;9(7):1264-9.

55. Michaut P, Prié D, Amiel C, Friedlander G. Dipyridamole for renal phosphate leak? *N Engl J Med.* 7 juill 1994;331(1):58-9.

56. Morgan HG, Mitchell RG, Stowers JM, Thomson J. Metabolic studies on two infants with idiopathic hypercalcaemia. *Lancet.* 16 juin 1956;270(6929):925-31.

57. Mizusawa Y, Burke JR. Prednisolone and cellulose phosphate treatment in idiopathic infantile hypercalcaemia with nephrocalcinosis. *J Paediatr Child Health.* août 1996;32(4):350-2.

58. Demir K, Döneray H, Kara C, Atay Z, Çetinkaya S, Çayır A, et al. Comparison of Treatment Regimens in Management of Severe Hypercalcemia Due to Vitamin D Intoxication in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 28 mai 2019;11(2):140-8.

59. Huang J, Coman D, McTaggart SJ, Burke JR. Long-term follow-up of patients with idiopathic infantile hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol.* nov 2006;21(11):1676-80.

60. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr.* mai 2022;29(4):312-25.

61. pndsmrchas30112018.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/pndsmrchas30112018.pdf>