

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 24 octobre 2018
par

EL ALLALI Yasmine

né(e) le 18 novembre 1989, à Orléans

**Hyperparathyroïdie primaire de l'enfant en France : aspects
diagnostiques et étiologiques**

Etude épidémiologique multicentrique

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur LIENHARDT-ROUSSEAU Anne

M^{me} le Professeur TEISSIER Marie-Pierre

M le Professeur GUIGONIS Vincent

M le Professeur SALLES Jean-Pierre

M^{me} CHAMPIGNY Marie-Alexandrine

M^{me} VITAL Pauline

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 24 octobre 2018

par

EL ALLALI Yasmine

né(e) le 18 novembre 1989, à Orléans

**Hyperparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et
étiologiques**

Etude épidémiologique multicentrique

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur LIENHARDT-ROUSSEAU Anne

M^{me} le Professeur TEISSIER Marie-Pierre

M le Professeur GUIGONIS Vincent

M le Professeur SALLES Jean-Pierre

M^{me} CHAMPIGNY Marie-Alexandrine

M^{me} VITAL Pauline

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves ROBERT

Madame le Professeur Marie-Cécile PLOY

Monsieur le Professeur Philippe BERTIN

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor CARDIOLOGIE (CS)

ACHARD Jean-Michel PHYSIOLOGIE

ALAIN Sophie BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

AUBARD Yves GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (C.S.)

AUBRY Karine O.R.L. (C.S.)

BEDANE Christophe DERMATOLOGIE-VENERELOGIE (CS)

BERTIN Philippe THERAPEUTIQUE (CS)

CAIRE François NEUROCHIRURGIE (CS)

**CHARISSOUX Jean-Louis CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE**

CLAVERE Pierre RADIOTHERAPIE (CS)

CLEMENT Jean-Pierre PSYCHIATRIE D'ADULTES (CS)



COGNE Michel IMMUNOLOGIE (CS)

CORNU Elisabeth CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

COURATIER Philippe NEUROLOGIE (C.S.)

DANTOINE Thierry GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

DARDE Marie-Laure PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE (C.S.)

DAVIET Jean-Christophe MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien UROLOGIE (C.S.)

DES GUETZ Gaëtan CANCEROLOGIE

DESSPORT Jean-Claude NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL (CS)

DURAND-FONTANIER Sylvaine ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)

ESSIG Marie NEPHROLOGIE

FAUCHAIS Anne-Laure MEDECINE INTERNE (CS)

FAUCHER Jean-François MALADIES INFECTIEUSES (CS)

FAVREAU Frédéric BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean HEMATOLOGIE (CS)



FOURCADE Laurent CHIRURGIE INFANTILE (CS)

GAUTHIER Tristan GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

GUIGONIS Vincent PEDIATRIE

JACCARD Arnaud HEMATOLOGIE (C.S.)

JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (CS)

LACROIX Philippe MEDECINE VASCULAIRE

LAROCHE Marie-Laure PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne PEDIATRIE (CS)

LOUSTAUD-RATTI Véronique HEPATOLOGIE

LY Kim MEDECINE INTERNE

MABIT Christian ANATOMIE (C.S. CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE)

MAGY Laurent NEUROLOGIE

**MARIN Benoît EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et
PREVENTION**

MARQUET Pierre PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE (CS)



MATHONNET Muriel CHIRURGIE DIGESTIVE

MELLONI Boris PNEUMOLOGIE (CS)

MOHTY Dania CARDIOLOGIE

MONTEIL Jacques BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE (CS)

MOUNAYER Charbel RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (C.S.)

NATHAN-DENIZOT Nathalie ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (CS)

NUBUKPO Philippe ADDICTOLOGIE

PARAF François MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE (CS)

PLOY Marie-Cécile BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE (CS)

**PREUX Pierre-Marie EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION**

ROBERT Pierre-Yves OPHTALMOLOGIE (C.S.)

SALLE Jean-Yves MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (C.S.)

SAUTEREAU Denis GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE (CS)

STURTZ Franck BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE (CS)

**TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET
MALADIES METABOLIQUES**



VALLEIX Denis ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE (CS)

**VERGNENEGRE Alain EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE (CS) DE LA SANTE
et PREVENTION (faisant fonction de C.S. en CANCEROLOGIE)**

VERGNE-SALLE Pascale THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe REANIMATION (CS)

VINCENT François PHYSIOLOGIE (CS)

YARDIN Catherine CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE (C.S)

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

DURAND Karine BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE



HANTZ Sébastien BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre NUTRITION

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)



PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1er septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1er septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

LAUCHET Nadège

PROFESSEURS EMERITES

BONNAUD François

ADENIS Jean-Paul

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel

DENIS François

GAINANT Alain

Le 1^{er} septembre 2017

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

BAUDRIER Fabien ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHARISSOUX Aurélie ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

CHARPENTIER Mathieu ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

DUCHESNE Mathilde ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

FAYE Pierre-Antoine BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

GAUTHIER François ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

KONG Mélody ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

MARQUET Valentine HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie MEDECINE INTERNE A

BAUDONNET Romain OPHTALMOLOGIE

BIDAUT-GARNIER Mélanie OPHTALMOLOGIE



BLOSSIER Jean-David CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

BOSETTI Anaïs GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

BOUKEFFA Nejma GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

BOUSQUET Pauline PEDIATRIE

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine PEDIATRIE

CHRISTOU Niki CHIRURGIE DIGESTIVE

COLOMBIÉ Stéphanie MEDECINE INTERNE A

COMPAGNAT Maxence MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

CROSSE Julien PEDIATRIE

DANTHU Clément NEPHROLOGIE

DARNIS Natacha PEDOPSYCHIATRIE

DELUCHE Elise CANCEROLOGIE

DE POUILLY-LACHATRE Anaïs RHUMATOLOGIE

DIDOT Valérian CARDIOLOGIE



DUSSAULT-JARLAN Lucile CARDIOLOGIE

EVARD Bruno REANIMATION

FAURE Bertrand PSYCHIATRIE d'ADULTES

FAYEMENDY Charlotte RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

GARDIC Solène UROLOGIE

**GORDIENCO Alen CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
MEDECINE VASCULAIRE**

GOUDELIN Marine REANIMATION

HARDY Jérémy CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

JASMIN Michèle GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

KRETZSCHMAR Tristan PSYCHIATRE d'ADULTES

LACHATRE Denis RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

LACOSTE Marie MALADIES INFECTIEUSES

LAFON Thomas MEDECINE d'URGENCE

LAHMADI Sanae NEUROLOGIE



LATHIERE Thomas OPHTALMOLOGIE

LEHMAN Lauriane GASTROENTEROLOGIE

LEPETIT Hugo GASTROENTEROLOGIE

MARGUERITTE François GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

MARTINS Elie CARDIOLOGIE

PRUD'HOMME Romain DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

RAMIN Lionel ORL

ROUCHAUD Aymeric RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)

ROUSSELLET Olivier NEUROLOGIE

SALLE Henri NEUROCHIRURGIE

SANGLIER Florian RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

TAÏBI Abdelkader ANATOMIE

USSEGLIO-GROSSO Julie CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE

VAYSSE VIC Mathieu CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

VITAL Pauline MEDECINE INTERNE B



**VITALE Gaetano CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE
VASCULAIRE**

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE

CROS Jérôme ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

LERAT Justine O.R.L.

MATHIEU Pierre-Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE



*« Je prends beaucoup plus de plaisir à m'instruire moi-même que non pas à mettre par écrit
le peu que je sais »*
René DESCARTES



Remerciements

En premier lieu, merci au Pr LIENHARDT-ROUSSIE pour ses conseils tout au long de mon cursus, son soutien dans mon projet professionnel, sa patience dans mon encadrement pour la réalisation de ce travail.

Merci au Pr SALLES pour son enseignement au cours de ces six derniers mois.

Merci au Pr GUIGONIS pour son encadrement au cours de mon internat et ma formation en pédiatrie générale.

Merci au Pr TEISSIER de m'avoir accueillie chaleureusement dans son service en ciblant les activités les plus appropriées pour mon cursus.

Merci au Dr CHAMPIGNY Marie-Alexandrine : « Ton aide me fût précieuse dès mon arrivée au CHU, tu es à la fois une amie et un mentor, ton soutien au cours de cette année a été très important pour moi. »

Merci au Dr VITAL Pauline : « Travailler à tes côtés fût un plaisir, toujours dans la bonne humeur et la bienveillance, avec des conseils toujours justes. »

Merci au Dr HERMETET Coralie, mon amie : « Sans ton aide, les heures passées ensemble au téléphone le soir et les week-ends, ce travail aurait été beaucoup plus difficile à réaliser. Merci d'avoir pris le temps sur ton temps libre de réaliser mes statistiques. »

Merci aux familles et aux Dr EDOUARD, Pr ROSSIGNOL, Pr COUTANT, Pr BARAT, Pr BUSIAH, Pr LINGLART, Dr CARTIGNY, Dr WEILL, Dr MAGONTIER, Dr JAGER, Dr SOSKIN, Dr COMPAIN, Dr RICHARD, Dr BONY, Dr MIGNOT, Dr BOURDET, Dr NAUD, Dr AMOUROUX, Dr BARON, Dr SOUCHON ayant acceptés de participer à cette étude.

A ma Maman, toujours souriante peu importe les épreuves, compatissante, bienveillante, courageuse. Toutes ses qualités mon poussée, moi plutôt mathématicienne, vers la médecine. Ce travail et chaque jour que je travaille, je le fais en pensant à toi et en essayant d'être à la hauteur de ton souvenir.

A mon Papa, ta force de caractère, ta persévérance, ta réussite fûrent mon modèle pour réussir ces années.

Yassine, mon frère, merci à toi et ta famille d'être ma bouffée d'oxygène.

Alexandra, ma douce : « Tu es comme une sœur qui a toujours su être là quand j'en avais besoin. Merci pour ton soutien. »

Tatie Joëlle, Mamie Gaëtane, Amélie, Oncle Ahmed, merci pour votre aide dans l'écriture de ce travail.

Merci à tous les membres de ma famille pour leurs encouragements dans ces années passées.

A mes amis tourangeaux, Alexis, Elodie, Marianne, les Flous, Joëlle, Anne Laure, Manon, merci pour votre certitude inconditionnelle dans la réussite de mes projets.

A mes amis Orléanais, Coraline, Céline, Myriam, merci pour votre soutien.

Merci à mes vieilles cointernes, surtout Ludivine, Fanny et Angélique, pour votre accueil chaleureux.

Merci Ikrame, Amaury, Thomas, Philippe, Elodie, Edouard, Hélène, Pauline et Gaëlle, je suis contente que nous ayons été co-internes et maintenant amis.

Merci à tous mes autres co-internes de Limoges, nous sommes un groupe soudé et cela nous donne plus de force.

Merci à mes co-internes de Toulouse, Charlotte, Mélanie et Claire pour leur compréhension et leur soutien ces six derniers mois.

Au final, merci à tous ceux avec qui j'à ai eu le plaisir de travailler ou qui m'ont soutenue pendant ces longues années de travail et d'études.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Abréviations.....	24
II. Introduction.....	25
II.1. Développement des glandes parathyroïdiennes	25
II.2. Régulation de la calcémie	26
Le calcium	26
Le récepteur sensible au calcium	27
Le phosphore	27
Le magnésium	27
La parathormone.....	28
La 1-25 hydroxy vitamine D	28
II.3. Clinique de l'hyperparathyroïdie.....	29
II.4. Étiologies de l'hyperparathyroïdie primaire.....	29
II.4.1. Néoplasies endocriniennes multiples.....	29
II.4.1.1 Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)	29
II.4.1.2 Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)	30
II.4.1.3 Néoplasie endocrinienne multiple de type 4 (NEM4)	30
II.4.2. Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jaw tumor (HPT-JT).....	31
II.4.3. Les syndromes hypercalcémiques familiaux	31
II.4.3.1 L'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHP)	31
II.4.3.2 Les hypercalcémies hypocalciuries familiales	32
II.4.3.2.1. Hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 1 (FHH-1)	32
II.4.3.2.2. Hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 2 (FHH-2)	32
II.4.3.2.3. Hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 3 (FHH-3)	32
II.4.3.3 Hypercalcémies hypercalciuries familiales	32
II.4.3.4 Hypercalcémies sévères néonatales	32
II.4.4. Syndrome de Bartter et hyperparathyroïdie néonatale	33
II.4.5. Mutation des gènes régulateurs de la cycline D1	33
III. Notre étude.....	35
Abstract:.....	35
Introduction	36
Material and methods	37
Patient population	37
Clinical data.....	38
Biochemical measurements	38
Statistical analysis.....	39
Results	41
Cohort general characteristics	41
Biological and clinical phenotypes according to genetic aetiologies of PHPT	44
Presentation according to age.....	47
Presentation according to serum calcium levels	50
Analysis in patients according to symptoms	51
CaSR mutation, a careful look.....	53
Ways to diagnose parathyroid adenoma.....	54
Discussion.....	55
The place of the study in the field of previous published data	55

Circumstances of diagnosis.....	56
Calcium level and clinical presentation	56
Genotypes knowledge	57
CaSR, particular patients in hyperparathyroidism.....	58
CDC73, a mutation to consider in children with PHPT	59
Infant phenotype	60
Impact on prematurity and fetal growth.....	61
Childhood to late adolescence.....	62
Limitations	62
Conclusion	63
IV. Synthèse de ce travail	64
V. Références bibliographiques	66
Serment d'Hippocrate	70



Table des illustrations

Figure 1 : Evolution embryologique des poches branchiales I à IV arcs branchiaux 1 à 5 poches ecto- ou endobranchiales [6].....	26
Figure 2 : Représentation schématique de l'homéostasie du calcium et du magnésium [8] .	27
Figure 3 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D. [9].....	28
Figure 4 : Percentage of patients according to genetic mutation in the cohort (n=84).....	41
Figure 5 : Symptoms in the cohort in percentage.....	43
Figure 6 : Calciuria/creatininuria ratio in the cohort.....	43
Figure 7 : Symptoms according to gene.....	46
Figure 8 : Calciuria/creatininuria according to gene.....	46
Figure 9: Symptoms and calciuria according to age	49



Table des tableaux

Tableau I : Etiologies des HPTH1	34
Table II : Collected data	40
Table III : Clinical and biological data for the cohort.....	42
Table IV : Clinical and biological data according to gene.....	45
Table V : Clinical and biological data according to age.....	49
Table VI : Clinical and biological data according to calcium level.....	51
Table VII : Analysis in patients without discoveries on survey according to symptoms group	52
Table VIII : Our cohort compare to other	55



I. Abréviations

AP-1 = activator protein-1

CASR = Calcium sensing receptor = récepteur sensible au calcium

CKD1 = cycline D1

FANCD2 = protéine de l'anémie de fanconi groupe D2

FGF23 = facteur 23 de croissance du fibroblaste

FIHP = l'hyperparathyroïdie familiale isolée

FOxO1 = protéine forkhead box 1

HDACs = histone deacetylases

HPTH1 = PHPT= hyperparathyroïdie primaire

HPTH2 = hyperparathyroïdie secondaire

HPTH3 = hyperparathyroïdie tertiaire

HPT-JT = syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jaw tumor

NEM1 = néoplasie endocrinienne multiple de type 1

NEM2 = néoplasie endocrinienne mutiple de type 2

NEM4 = néoplasie endocrinienne multiple de type 3

NF-κB = NF-κB

PTH = parathormone

1-25OHD = 1-25 hydroxy vitamine D

25-OHD = 25 hydroxyvitamine D



II. Introduction

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTH1) de l'enfant est une maladie rare avec une incidence estimée à 1 pour 200 000 à 300 000 naissances vivantes et une prévalence plus difficile à définir parfois décrite à 2-5 pour 100 000 mais parfois très inférieur, jusqu'à 11 pour 275 000 [1,2]. L'hyperparathyroïdie se caractérise soit par une hypercalcémie, une hypophosphatémie avec une élévation de la parathormone (PTH) ou une PTH normale inadaptée, soit par une calcémie normale associée à une PTH élevée [3,4].

Pour l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTH2) cela est dû à une augmentation compensatoire de la PTH avec une calcémie basse ou normale basse.

L'hyperparathyroïdie tertiaire (HPTH3) est liée à l'autonomisation d'un ou plusieurs adénomes parathyroïdiens avec hypercalcémie suite à une HPTH2.

Au cours des vingt dernières années, des avancées majeures ont été faites en génétique permettant la découverte de nombreux gènes notamment pour l'HPTH1 et ceux en lien à une meilleure connaissance du métabolisme phosphocalcique. Il y a à ce jour peu d'études, concernant la population pédiatrique, comprenant à la fois l'épidémiologie de l'HPTH1 dont la génétique, les stratégies thérapeutiques et le mode d'évolution.

Nous proposons donc une étude multicentrique française pour répondre à ces questions et pour permettre la réalisation d'un registre national sur l'HPTH1.

Dans ce premier travail nous décrivons l'épidémiologie de cette pathologie dans la population pédiatrique française.

II.1. Développement des glandes parathyroïdiennes

Les glandes parathyroïdiennes sont au nombre de 4 dans l'espèce humaine avec toutefois des variantes pouvant aller jusqu'à 8 glandes. Un nombre inférieur à 4, lui, est beaucoup plus rare. Elles sont donc généralement par paire au niveau de la face postérieure de la thyroïde avec une paire issue du troisième arc branchial, dénommée P3 et une paire issue du quatrième arc branchial, dénommée P4. Ces arcs branchiaux sont issus de l'ectoderme et se forment vers la 5^{ème} semaine d'aménorrhée [5] *Cf figure 1*. Elles sont entourées d'une capsule fibreuse entourant aussi la thyroïde mais individualisable par rapport à la thyroïde. Elles sont composées de cellules principales sécrétant la PTH et de cellules oxyphiles dont la fonction est encore inconnue. La capacité de sécrétion de PTH est acquise à la 10^{ème} semaine d'aménorrhées.

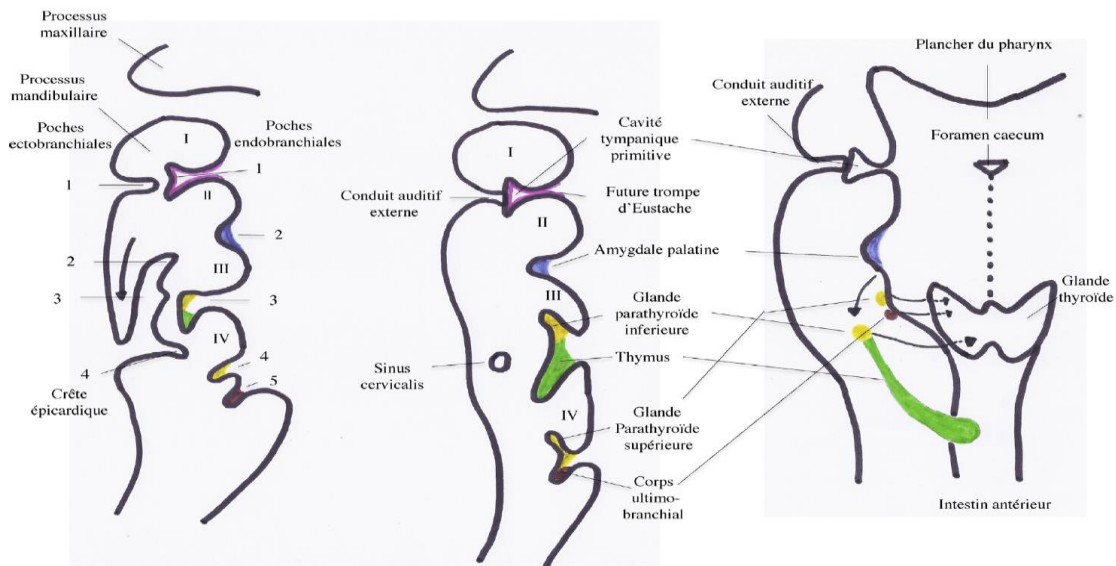


Figure 1 : Evolution embryologique des poches branchiales I à IV arcs branchiaux 1 à 5 poches ecto-ou endobranchiales [6]

II.2. Régulation de la calcémie

Le lieu de stockage majoritaire du calcium est l'os. Seul 1% du calcium de l'être humain se retrouve dans la circulation sanguine. Dans le sang, 45% du calcium est sous forme ionisée et 50% est liée à l'albumine, le reste étant lié à d'autres ions. Le pH sanguin régule la liaison avec l'albumine et une acidose entraîne un relargage du calcium par l'albumine augmentant le taux de calcium ionisé. [7]

Le calcium

Le calcium a plusieurs rôles :

- contribuer à la formation osseuse,
- servir de second messager au niveau cellulaire, par exemple dans les cellules cardiaques beta
- servir de neurotransmetteur au niveau de la conduction neuronale et musculaire.

La calcémie est régulée aussi par des ions et des hormones. Au niveau hormonal, il s'agit surtout de la PTH, de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1-25OHD), du FGF23 et en cas de situations pathologiques interviennent aussi la calcitonine et la PTH-related peptide (PTH-rp). Au niveau ionique, le phosphore et le magnésium jouent des rôles importants sur le métabolisme calcique.[7]

Au niveau intestinal, deux mécanismes permettent de réguler l'absorption du calcium. Un transport passif ou actif contrôlé par la 1-25OHD.

Au niveau rénal, 95% du calcium qui entre dans les tubules y est réabsorbé, à la fois par le mécanisme passif para-cellulaire et à la fois par le mécanisme actif sous contrôle de la PTH [7].

Le récepteur sensible au calcium

Le récepteur sensible au calcium (*CaSR*) est un récepteur transmembranaire couplé à une protéine G, récepteur dans la membrane plasmique, exprimé dans les cellules principales des glandes parathyroïdiennes, au niveau des cellules tubulaires rénales et des cellules C de la thyroïde. Il régule notamment la sécrétion de PTH et l'excrétion rénale du calcium en fonction de la concentration calcique plasmatique.

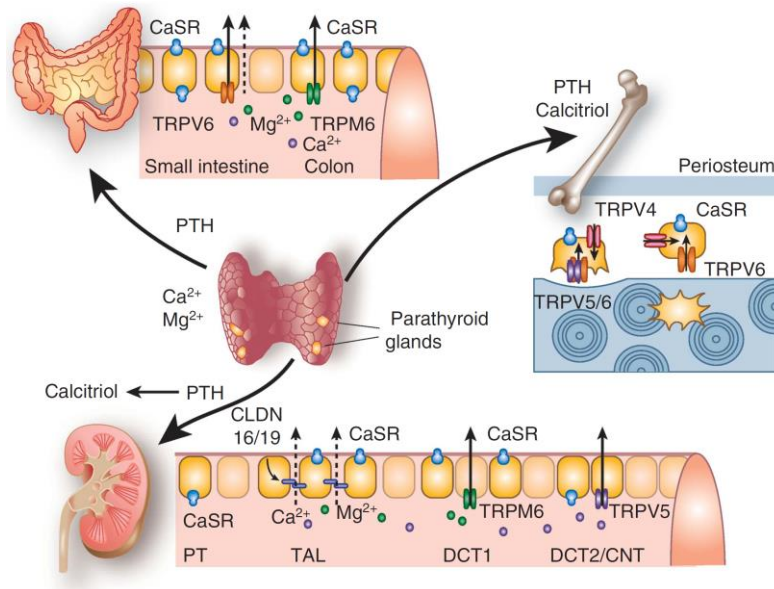


Figure 2 : Représentation schématique de l'homéostasie du calcium et du magnésium [8]. CaSR = Calcium sensing receptor ; CLDN16 ; 19 = claudin-16 ou 19 ; CNT = connecting tubule; DCT = distal convoluted tubule; PT = proximal tubule; TAL = thick ascending limb of Henle; TRPM6 = transient receptor potential melastatin 6; TRPV4 ; 5 ; 6 = transient receptor potential vanilloid 4 ou 5 ou 6

Le phosphore

Le phosphore intervient sur les acteurs influençant la calcémie. Il est absorbé au niveau de l'intestin grêle par l'action de la 1-25OHD. Une hypophosphatémie stimule donc la sécrétion de 1-25OHD et stimule aussi une réabsorption active au niveau rénal. Au niveau rénal, le FGF23 diminue la réabsorption du phosphore, diminue la sécrétion de PTH et inhibe la 1 alpha hydroxylase. Cela diminue la 1-25OHD.

Le magnésium

Le magnésium, souvent oublié, régule aussi la calcémie. Pour permettre une sécrétion de PTH et une interaction avec le récepteur de la PTH il est nécessaire d'avoir un taux de magnésium adéquat. Seul 1% du magnésium de notre corps est retrouvé en extracellulaire, 70% est non lié dans la circulation plasmatique. L'absorption du magnésium au niveau intestinal est passive. Par contre, sa réabsorption au niveau rénal est active, elle est stimulée par la PTH et inhibée par l'hypermagnésémie ou l'hypercalcémie.

La parathormone

La PTH est un des éléments clés de la régulation du calcium. Il s'agit d'un polypeptide produit par les cellules principales des glandes parathyroïdiennes. La PTH interagit avec les récepteurs retrouvés notamment au niveau rénal et des ostéoclastes permettant une mobilisation de la calcémie en sanguin et une excrétion du phosphore [7].

La 1-25 hydroxy vitamine D

La 1-25OHD joue un rôle majeur comme le montre le schéma ci-dessous :

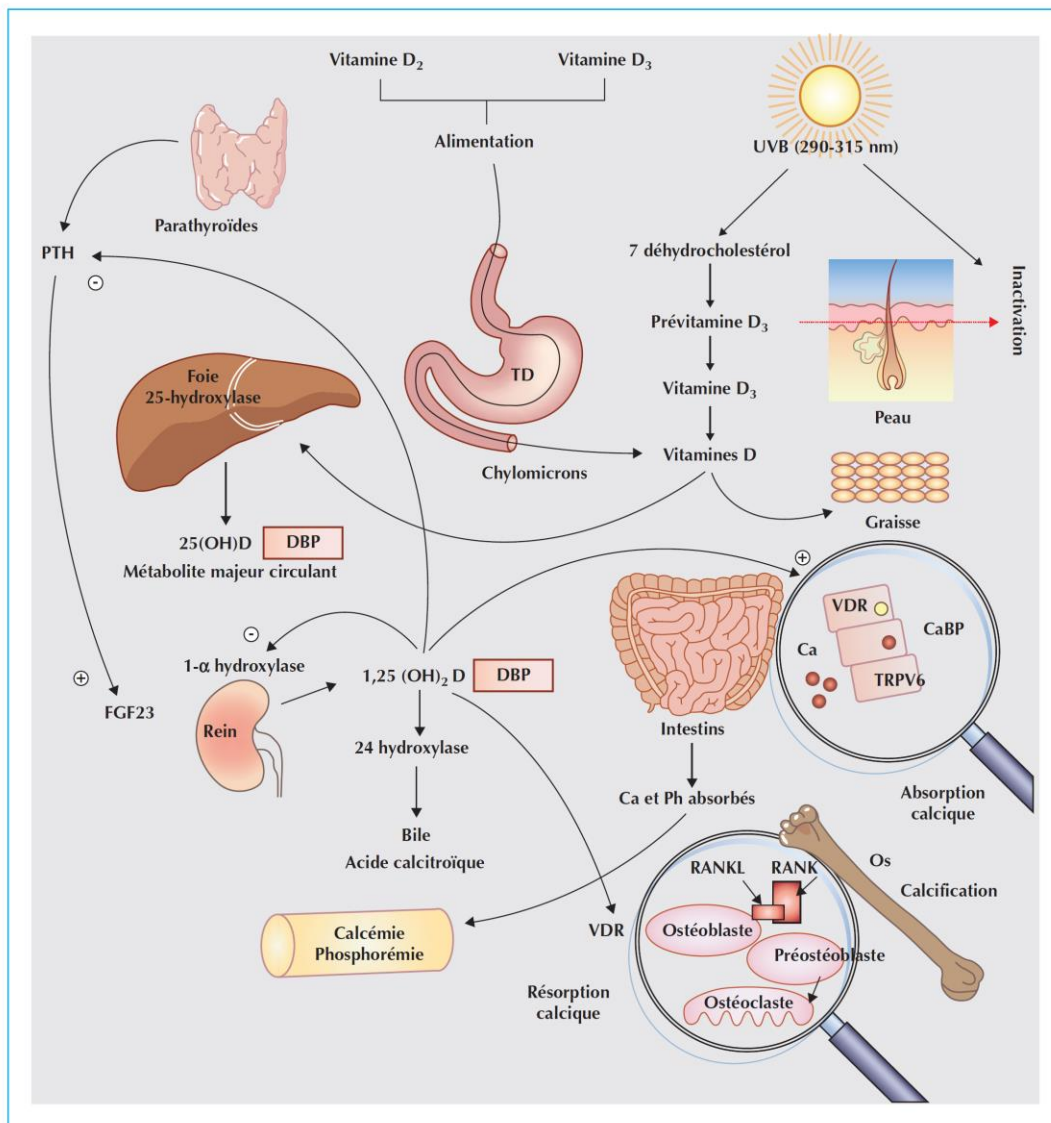


Figure 3 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D. UVB : rayons ultraviolets B ; PTH : parathormone ; TD : tube digestif ; DBP : D-Binding protein ; VDR : récepteur vitaminique D ; FGF : fibroblast growth factor ; Ca : calcium ; Ph : phosphore ; CaBP : calcium binding-protein.[9] E. MALLET, « Vitamine D : le retour »

II.3. Clinique de l'hyperparathyroïdie

La symptomatologie est en lien à la fois à l'hypercalcémie mais aussi à l'action de la PTH sur l'os.

En néonatalogie , le nouveau-né est toujours symptomatique[1,10] : troubles de l'oralité et difficulté alimentaire , hypotonie, troubles respiratoires sont les plus fréquents, parfois déformation thoracique , déminéralisation osseuse, irritabilité.

Chez l'enfant et l'adolescent les symptômes sont présents selon les études entre 64 à 91 % des cas [10]. Les lithiases rénales sont les symptômes permettant le plus rapidement d'aboutir au diagnostic d'hyperparathyroïdie [1]. Par ailleurs les symptômes sont peu spécifiques, selon les études, leur prévalence est très variable [1,2,10–18] :

- Troubles digestifs : douleur abdominale, nausée, vomissement, pancréatites
- Atteinte osseuses/ articulaires : fracture dont vertébrale, douleurs articulaires, douleurs osseuses, calcification du tendon d'Achille,
- Troubles rénaux, urinaires : polyuropolydypsie, hématurie, hypertension artérielle
- Myalgies
- Troubles neuropsychologies : asthénie, dépression, anorexie, anxiété, irritabilité, insomnie, céphalée,
- Troubles cardiaques : tachycardie, palpitation voir cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque.

II.4. Étiologies de l'hyperparathyroïdie primaire

L'HPTH1 est en lien avec diverses causes génétiques dont les néoplasies endocriniennes multiples avec tumeur parathyroïdienne, une inactivation de la voie de signalisation du récepteur sensible au calcium, une mutation dans la voie de régulation de la cycline D1 (CKD1). Les étiologies génétiques sont résumées dans le *tableau 1*.

II.4.1. Néoplasies endocriniennes multiples

Les néoplasies endocriniennes multiples sont des maladies à transmission autosomique dominante caractérisées par des tumeurs endocrines dont parfois des adénomes parathyroïdiens ou des hyperplasies parathyroïdiennes.

II.4.1.1 Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est due à une mutation inactivatrice d'un gène oncosuppresseur, le gène MEN1, codant la ménine [19]. La transmission est autosomique dominante, souvent familiale, parfois d'apparition sporadique avec majoritairement une expression dans l'enfance [20,21]. La prévalence est estimée à 1 pour 25 000 habitants à 1 pour 30 000 [21]. La NEM1 est donc un syndrome de prédisposition aux tumeurs.

Les tumeurs les plus fréquentes, les lésions dites cardinales, sont celles touchant les parathyroïdes dans environ 90% des cas , classiquement l'hyperplasie parathyroïdienne ou sinon l'adénome parathyroïdien, puis les tumeurs pancréatiques, 50 à 75% des cas ,puis les tumeurs de l'hypophyse antérieure ,20 à 40% des cas [21] . D'autres tumeurs peuvent être retrouvées , moins fréquentes : le gastrinome 30%, les tumeurs neuroendocrines bronchiques

13%, les tumeurs neuroendocrines du thymus 2 à 8%, les tumeurs corticosurréaliennes, les tumeurs cutanées (angiofibrome, collagénome, lipome) et les méningiomes [21]. Les tumeurs les plus létales étant les tumeurs du pancréas et du thymus.

La forme familiale typique nécessite d'avoir chez au moins deux sujets apparentés au premier degré l'existence d'au moins une des lésions cardinales de la NEM1.

Le gène MEN1 est localisé en 11q13. La ménine interagit avec un nombre important de protéines impliquées dans la régulation de la transcription, dans la stabilité du génome, dans la prolifération cellulaire, dans la division cellulaire et dans l'apoptose [21].

Le diagnostic de la NEM1 précoce est important pour améliorer l'espérance de vie de ses patients. La prise en charge précoce permet d'éviter l'apparition de forme inopérable ou métastasée de néoplasie [20].

II.4.1.2 Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)

Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 sont dues à des mutations du gène RET. La transmission est autosomique dominante. Nous pouvons distinguer deux formes dans les NEM2 :

- Les NEM2A , caractérisées par le cancer médullaire de la thyroïde (99% des patients), le phéochromocytome (50% des patients), l'hyperplasie parathyroïdienne (15 à 30% des patients), comprennent 4 sous-groupes [22,23]:
 - o le syndrome NEM2A classique
 - o le syndrome NEM2A avec un lichen amyloïde cutané
 - o le syndrome NEM2A avec maladie de Hirschsprung
 - o le cancer médullaire thyroïdien isolé familial
- Les NEM2B ou anciennement appelées néoplasies endocriniennes de type 3 correspondent à 5 % des NEM2 et sont caractérisées par le cancer médullaire de la thyroïde (100% des patients), le phéochromocytome (50% des patients) puis parfois des ganglioneuromatoses diffuses, des neuromes muqueux, des déformations osseuses.

Les NEM2 sont liés à une mutation activatrice du proto-oncogène RET se situant sur le bras long du chromosome 10 en 10q11, codant un récepteur tyrosine kinase impliqué dans le développement et la survie des cellules dérivées de la crête neurale.[23].

Le diagnostic précoce de cette mutation permet d'améliorer l'espérance de vie grâce notamment à la thyroïdectomie prophylactique, surtout si elle est effectuée dans l'enfance. [19,22].

II.4.1.3 Néoplasie endocrinienne multiple de type 4 (NEM4)

En 2007 une nouvelle mutation a été découverte dans 3% des patients sans mutation du gène MEN1 responsable d'un phénotype similaire au NEM1 : c'est la mutation germinale inactivatrice du gène *Cdkn1b*, la transmission est autosomique dominante [24]. Ce gène situé en 12p13 code pour la protéine p27Kip1 qui permet d'inhiber le cycle cellulaire et d'aller vers l'apoptose en inhibant les kinases-cycline dépendantes. La NEM4 est encore peu décrite. Pour le moment son phénotype se caractérise par des tumeurs neuroendocrines parathyroïdiennes avec HPTH1 pour 81% des cas et des tumeurs neuroendocrines hypophysaires pour 41,6%



des cas. Pour l'HPTH1, dans le cadre de la NEM4, elle a seulement été décrite chez l'adulte. Il a aussi été décrit parfois des atteintes digestives (carcinome, syndrome Zollinger-Ellison), parfois des atteintes pulmonaires (carcinome bronchique, métastase pulmonaire) et d'autres tumeurs plus ponctuelles pour le moment (carcinome thyroïdien papillaire, hyperplasie des surrénales). Il n'y a pas encore assez de cas décrits et de recul au niveau du suivi pour établir un phénotype certain. [24]

II.4.2. Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jaw tumor (HPT-JT)

Le HPT-JT est de transmission autosomique dominante, syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs liées à la mutation du gène *CDC73* (*cell division cycle 73* ou encore anciennement appelé *HRPT2*) de pénétrance incomplète et d'expression variable [19,25].

Le HPT-JT se manifeste par : des tumeurs parathyroïdiennes avec adénomes ou carcinomes dans 95% des cas, des tumeurs fibro-osseuses des maxillaires et des mandibules dans 25-30% des cas, des tumeurs rénales bénignes ou malignes dans 15% des cas et des tumeurs utérines bénignes ou malignes dans 75% des cas. L'hypercalcémie avec ses complications et les atteintes osseuses de l'hyperparathyroïdie primaire sont des causes majeures de morbidité et mortalité [4,19].

La mutation du gène *CDC73* situé en 1q25-q31 est une mutation inactivatrice de ce gène oncosuppresseur exprimant la protéine parafibromine régulant le cycle cellulaire vers l'apoptose.

II.4.3. Les syndromes hypercalcémiques familiaux

II.4.3.1 L'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHP)

FIHP consiste en une hyperparathyroïdie primaire isolée sans syndrome associé mais avec plusieurs cas familiaux [26]. L'origine génétique n'est pas toujours retrouvée. En effet, dans la littérature, seules deux mutations ont été retrouvées dans le FIHP : *CDC73* dans 14 % des cas et un gène, dont la pathogénie fût découverte en 2016, retrouvé dans 18% des cas le *GCM2* [19,25],[26].

Ayant déjà abordé la mutation *CDC73*, dans ce paragraphe nous allons vous parler de cette découverte *GCM2*.

GCM2 (*glial cells missing homolog 2*) se situe en 6p24.2 qui code pour un facteur de transcription retrouvé au niveau des glandes parathyroïdiennes. Ce gène est nécessaire au développement des parathyroïdes pendant l'embryogenèse. Plus spécifiquement la partie permettant le bon fonctionnement de la protéine est la partie C terminale dénommée CCID (*C-terminal conserved inhibitory domain*) qui se retrouve mutée dans les cas de FIHP. Une des fonctions de ce facteur de transcription est d'activer la transcription de la PTH. Dans le cadre de FIHP , il est retrouvé des mutations activatrices entraînant une augmentation de la transcription de la PTH [26].

Dans le FIHP, seul 1/3 des patients à l'heure actuelle peut avoir un diagnostic génétique, mais dans le cas du *GCM2* son expression étant quasi exclusivement parathyroïdienne, son diagnostic permettra de rassurer les patients sur l'absence de risque de tumeurs autres que parathyroïdiennes.



II.4.3.2 Les hypercalcémies hypocalciuries familiales

Les hypercalcémies hypocalciuries familiales ont pour cause une inactivation anormale de la voie de signalisation du récepteur sensible au calcium. Pour FHH-1 et 2, les patients ne sont pas symptomatiques face à cette hypercalcémie modérée [27,28].

II.4.3.2.1. Hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 1 (FHH-1)

FHH-1 est la cause la plus fréquente d'hypercalcémies hypocalciuries familiales. Il s'agit d'une mutation inactivatrice du gène *CaSR*.

Au niveau thérapeutique, il est important d'identifier cette mutation comme responsable de l'hyperparathyroïdie car une exérèse des glandes est inefficace [27]. A l'exérèse il est parfois retrouvé des glandes hyperplasiques.

II.4.3.2.2. Hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 2 (FHH-2)

Les FHH-2 dites comme avec un phénotype très similaire de FHH-1 seraient très rares chez ces patients [27,28]. FHH-2 est liée à une mutation inactivatrice du gène *GNA11* en 19p13.3 codant la sous-unité α de G_{11} activé par la voie du *CaSR*.

II.4.3.2.3. Hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 3 (FHH-3)

Les FHH-3 sont décrites comme ayant un phénotype plus parlant avec une calcémie plus élevée, une magnésémie élevée et des symptômes en lien avec une densité osseuse plus basse, des troubles psychiatriques et des troubles des apprentissages [27,28]. Il est important d'en faire le diagnostic car il semblerait que les calcimimétiques puissent soigner ses symptômes [27].

Les FHH-3 sont dues à une mutation du gène *AP2S1* en 19q13.32 codant la protéine adaptatrice AP2 sous-unité σ permettant l'endocytose du *CaSR*.

II.4.3.3 Hypercalcémies hypercalciuries familiales

Certaines mutations du gène *CaSR* (codon 881 de l'exon 7 ou mutation dans le domaine intracellulaire du *CASR*) peuvent entraîner une hypercalciurie au lieu d'une hypocalciurie avec toujours l'hypercalcémie et une PTH élevée [29]. Contrairement au syndrome FHH, dans le cadre des hypercalcémies hypercalciuries familiales, l'exérèse peut être une thérapeutique efficace, non seulement une hyperplasie parathyroïdienne est souvent retrouvée mais aussi parfois un adénome parathyroïdien.

II.4.3.4 Hypercalcémies sévères néonatales

Les hypercalcémies sévères néonatales sont des formes graves d'inactivation du *CaSR* aboutissant à des symptômes précoces dans les semaines ou maximum 6 mois suivant la naissance : détresse respiratoire avec anomalies thoraciques, ostéopénie sévère et fractures, hypotonie, trouble de l'oralité et refus de s'alimenter, déshydratation sévère [30].

Ces nourrissons doivent être pris en charge rapidement avec une hyperhydratation, l'utilisation d'un lait pauvre en calcium, de Cinacalcet et de bisphosphonates et en dernier recours il est parfois nécessaire de réaliser une parathyroïdectomie totale [31].

Dans la majorité des cas il s'agit de mutation homozygote du *CaSR* [30] mais parfois il peut s'agir de mutation hétérozygote avec un phénotype plus marqué en lien à de multiples facteurs [32].



II.4.4. Syndrome de Bartter et hyperparathyroïdie néonatale

Au cours des deux dernières années, 6 cas ont été décrit de syndrome de Bartter associé avec une HTPH1 néonatale ou durant les premiers mois de vie [33,34]. Il s'agit d'une mutation du gène *SLC12A1* situé en 15q21.1 permettant de coder NKCC2 (sodium-potassium-chloride cotransporter-2) protéine située au niveau du tube de Henlé et de la macula densa. Les mutations génétiques décrites sont : c.1883C>A,p.(A628D) ; c.2786_2787insC, p.(T931fsX10) ; c.735C>G ; c.1137del ; c.2498-2499del, et c.1833delT. La cause de l'hyperparathyroïdie pourrait être due à une action sur le CaSR ou un effet des prostaglandines E2 élevés dans ce type de mutation augmentant la sécrétion de PTH. Sur ces cas décrit, le cinacalcet semble être efficace.

II.4.5. Mutation des gènes régulateurs de la cycline D1

L'activation de la cycline D1 régulant le cycle cellulaire a été observée dans 20 à 40% des adénomes parathyroïdiens. Dans le cas d'adénome parathyroïdien sans syndrome retrouvé, la recherche chez 85 patients a permis de retrouver 3 gènes mutés codant les CDKI (cyclin-dependent kinase inhibitors) : CDKN1A, CDKN2B et CDN2C [35]. Ces mutations germinales ou somatiques n'ont pour l'instant, à notre connaissance, été décrites que chez des adultes entre 53 et 82 ans.



Tableau I : Etiologies des HPTH1

Gènes	Syndrome/pathologie	Mécanisme d'Hyperparathyroïdie	N°OMIM	Localisation chromosomique	Transmission
MEN1	NEM1	Polyendocrinopathies tumorales avec tumeur parathyroïdienne parfois isolée sur des formes incomplètes/évolution lente	613733	11q13;1	AD
RET	NEM2A		164761	10q11.21	AD
CDKN1B	NEM4		600778	12p13.1	AD
CDC73 = HRPT2	Syndrome d'hyperparathyroïdie familiale – jaw tumor	Mutation activatrice d'un proto-oncogène parathyroïdien avec adénome parathyroïdien isolé ou multiples	607393	1q31.2	AD
	Hyperparathyroïdie isolée familiale (FIHPTH)				
GCM2 CCID			603716	6p24.2	AD
CaSR	Syndrome d'hypercalcémies hypocalciuries familiales FHH 1	Inactivation de la voie de signalisation du récepteur sensible au calcium	601199	3q13.3-q21.1	AD, AR
	Hypercalcémies sévères néonatales				
	Syndrome d'hypercalcémies hypocalciuries familiales				
GNA11	FHH2		139313	19p13.3	AD
AP2S1	FHH3		602242	19q13.32	AD
SLC12A1 (mutation protéine NKCC2)	Syndrome de Bartter et hyperparathyroïdie néonatale		600839	15q21.1	AR
CDKN1A	Hyperparathyroïdie primaire familiales par mutation de la cycline D1	Mutation p21 CDK1	116899	6p21.2	AD ou germinal
CDKN2B		Mutation p15 CDK1	600431	9p21.3	
CDKN2C		Mutation p18 CDK1	603369	1p32.3	
inconnu	Inconnu				

AD autosomique dominant AR autosomique récessif

III. Notre étude

Title: Clinical and biological presentation according to age and genotype in a large cohort of children with primary hyperparathyroidism: the French experience.

Short title: French experience of primary hyperparathyroidism in children.

Abstract:

Introduction: The diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) is rare during childhood with an estimated incidence of 1 out of 200,000 to 300,000 births. Major advances in genetic research allowed the discovery of many genes causing PHPT. The aim of this study was to describe the clinical and biological presentation according to the age and the genotype in a large cohort of French children with PHPT.

Results: Eighty-four children (47 females and 37 males) with PHPT were included. Mutations were found on 51 children in different genes: calcium-sensing receptor gene (*CaSR*, n=26), multiple endocrine neoplasia type 1 gene (*MEN1*, n=11), cell division cycle 73 (*CDC73*, n=8), adaptor related protein complex 2 subunit sigma 1 (*AP2S1*, n=3), solute carrier family 12 member 1 (*SCL12A1*, n=1), rearranged during transfection (*RET*, n=1), and cyclin dependent kinase inhibitor 1B (*CDKN1B*, n=1). Median age of diagnosis was 9.5 years old [interquartile range (IQR): 0.0; 13.0], even if 31 of those children were under 24 months old. At this time, children presented high levels in serum calcium (median [IQR]: 3.0 [2.8; 3.1] mmol/L) and serum PTH (78.5 [43.0; 143.5] pg/mL). Kidney or urinary lithiasis were found in 14 (16.7%) children. Concerning genotype/phenotype correlations, severe symptoms were more frequently found in children with *CDC73* and *CaSR* mutations. For those children, serum calcium levels were higher compared with children with *AP2S1* and *MEN1* mutations (median (mmol/L): 3.3 and 3.0 vs 2.8 and 2.7 respectively; p=0.003). Serum PTH levels were significantly higher in *CDC73* children (median: 166.2 pg/mL) compared with *MEN1* (70.0 pg/mL), *CaSR* (39.5 pg/mL) and *AP2S1* (26.1 pg/mL) ones (p<0.004). Children diagnosed before 24 months of age were the most concerned by *CaSR* mutations and were also more

asymptomatic than older children (51.6% vs 37.7%, $p=0.015$) with a lower PTH level (median (pg/mL) 36.0 vs 102.0, $p<0.001$).

Conclusion: The main genetic etiology for infant under 24 months is *CaSR* mutation. For children above 2 years old, *MEN1* and *CaSR* are the most common mutation found but also *CDC73*. Since many patients may be asymptomatic with high calcium serum levels, only the clinical presentation should guide the therapeutic management of hypercalcemia.

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a rare and possible lethal disease for children. PHPT is defined by hypercalcemia combined with elevated or non-suppressed serum PTH concentrations. Its incidence is estimated at 1 out of 200 000 to 300 000 births [1,2,36]. The prevalence is more difficult to estimate ; it could be from 2 to 5 per 100 000, but sometimes much lower, up to 11 per 275 000 [1,2].

During the last twenty years, several researches studied the phosphocalcic metabolism for a better understanding. Nowadays, many genes are known to be involved in PHPT: multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*), rearranged during transfection (*RET*), cyclin dependent kinase inhibitor 1B (*CDKN1B*), cell division cycle 73 (*CDC73*), glial cells missing homolog 2 C-terminal conserved inhibitory domain (*GCM2 CCID*), calcium-sensing receptor (*CaSR*), G protein subunit alpha 11 (*GNA11*), adaptor related protein complex 2 subunit sigma 1 (*AP2S1*), solute carrier family 12 member 1 (*SLC12A1*), cyclin dependent kinase inhibitor 1A (*CDKN1A*), cyclin dependent kinase inhibitor 2B (*CDKN2B*), cyclin dependent kinase inhibitor 2C (*CDKN2C*). However, only few studies have reported clinical and biological data concerning PHPT in the paediatric population [1,14,15,17,36–42]. These studies concerned respectively 55 children in Mallet *et al*, 59 children in Wang *et al*, 52 children in Kollars *et al*, 16 children in Hsu *et al*, 14 children in Bhadada *et al*, 15 children in George *et al*, 12 children in Li *et al*, 8 children in Cronin *et al*, 5 children in Loh *et al*, 4 children in Venail *et al* children.

The aim of this study was to assess the epidemiologic data at diagnosis of PHPT in children in both clinical and para-clinical terms including genetic abnormalities.

Material and methods

Patient population

There are 29 French national reference or competence centers for rare diseases of phosphocalcic metabolism.

For this study, we targeted every children (age < 18 years old) presenting with the diagnosis of PHPT who are taken care within one of the 20 reference or competence centers which agreed to participate (Amiens, Angers, Besançon, Blois, Bordeaux, Brest, Lille, Limoges, Lorient, Lyons, Montpellier, Nantes, Paris, Poitiers, Rennes, Reims, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours) between 1998 and 2018. In these 20 centers, the collection of patients was exhaustive.

PHPT was defined by the association of:

- 1) hypercalcemia (≥ 2.6 mmol/L), hypophosphatemia (< 0.85 mmol/L) and elevated (≥ 50 pg/mL) or inadequate (10-50 pg/mL) serum parathyroid hormone (PTH) levels or
- 2) normal serum calcium level (2.2 -2.6 mmol/L) and high serum PTH levels [3,4].

Familial and personal medical histories as well as clinical and biochemical data were obtained by retrospective chart review using Excel files.

Children whose parents refused to participate or whose consent couldn't be obtained were excluded.

Data analyzed among those collected are listed table II.



Clinical data

The height was analyzed in standard deviation (SD), using the new French standards published in March 2018 by the National French reference center for the growth[43].

Three clinical subgroups have been defined by diagnosis:

- the asymptomatic children,
- children presenting moderate symptoms (concentration disability, depression, urinary or kidney lithiasis, colic pain, digestive signs, polyuria, polydipsia, dehydration, inflection of height and weight growth curve, articular or bone signs, high blood pressure (HBP)) and
- children presenting severe symptoms (including ECG abnormality, lethargy, convulsions, confusion, severe depression).

Then to analyze the diagnostic circumscriptions more accurately, we focused on a subgroup excluding those diagnosed during a family or disease survey in the asymptomatic group.

Two age groups were defined:

- the infant group: composed by children aged under 24 months,
- the oldest group: from 2 years old to late adolescence up to 18 years old.

The way adenomas were identified was collected.

Biochemical measurements

The calciuria to creatininuria ratio was analyzed according to French national criteria and the pediatric endocrinology handbook [7,44]. For infants under 24 months old, the standard is (mmol/mmol) 1.58 to 2.29; from 2 to 3 years old, 0.62 to 1.16; from 4 to 10 years old, 0.71 to 1.16; and from 10 years old, 0.28 to 0.67. Three groups were defined: normocalciuria, hypocalciuria and hypercalciuria.



Children were also distributed between two biological subgroups by the serum calcium level: <3 mmol/L versus ≥ 3 mmol/L. This cut-off was chosen because serum calcium levels equal or upper to 3mmol/L appeared to cause more important symptoms [45].

Statistical analysis

Quantitative variables were presented using median, minimum (min), maximum (max), and interquartile range (IQR), or mean and standard deviation (SD). Qualitative variables were described in terms of effectives and frequencies (%).

Statistical analyses between pairs of quantitative variables were performed using the test of nullity of the correlation coefficient (Pearson or Spearman according to the conditions of validity). Those between pairs of qualitative variables were performed using Chi-2, or a Fisher test failing to meet the validity conditions. Finally, the quantitative variables were compared between groups using the Student's test, or by the Wilcoxon test if they didn't meet required conditions; when the compared groups had more than 2 categories, a Kruskal-Wallis test was used.

Then, a multiple linear regression was performed to explain the serum calcium level as a function of the variables on the serum PTH level (pg/mL), 25-OH vitamin D (ng/mL), alkaline phosphatases (ALP) (UI/L), phosphatemia (mmol/L), magnesium (mmol/L) and calciuria per creatininuria ratio (mmol/mmol). In the event of non-compliance with required conditions for this regression, a bootstrap analysis was conducted to confirm the results.

Regarding this epidemiologic study, the resulting p-values had to be interpreted according to an intensity gradient: less than 0.1% (the link between the compared variables was extremely significant), less than 1% (very significant), less than 5% (significant), 5-10% (weakly significant with possible lack of strength).

The statistical analyses were performed using Excel (by Microsoft© Office 2013) or R 3.4.0 software (R Core Team (2016)).



As far as possible, analyses were performed according to identified mutations.

This study was performed in agreement with the current French law concerning ethical aspects and was approved by the ethic committee in the 30/01/2018 n°236-2018-02.

Table II : Collected data

DATA	
Clinical	Age at diagnostic
	Gender and tanner status
	Height
	Development or acquisition disability
	Time between symptoms and diagnostic, symptoms at diagnosis
	Fortuitous discovery, familial screening or screening for a genetic cause
	Familial disease, index case, history of chronic disease such as tumor, cardiac, puberty anomaly, other hormonal anomaly, dermatology, history of prematurity or intrauterine growth retardation.
Biological	In blood : Calcium level, calcium corrected level, phosphorus level, PTH, 25 hydroxyvitamin D, magnesium level
	In urine : calciuria, calciuria report on creatininuria, urine phosphorus reabsorption rate
Imagery	Repercussion : bone mineral densitometry, skeletal radiography, renal and urinary tract and abdominal ultrasound with urinary stone or nephrocalcinosis
	Parathyroid anomaly : ultrasound, scintigraphy , computed tomography, magnetic resonance imaging
Genetic	Unknown, MEN1, RET, CASR, AP2S1, CDKN1B, NKCC2, SLC12A1
Histology	Adenoma or hyperplasia

Results

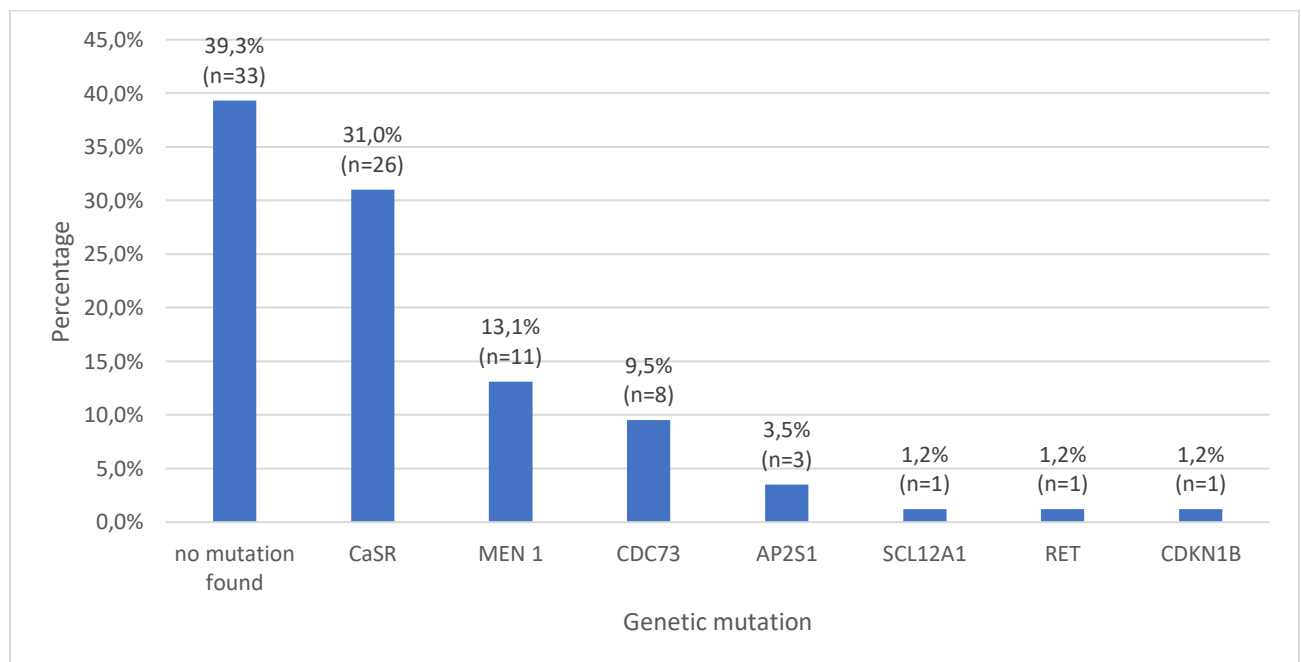
Cohort general characteristics

Eighty-seven children were eligible: among this population, three children were excluded (two lost to follow-up, one whose parents refused to participate). Finally, a cohort of 84 children was analyzed.

This cohort was composed of 47 females and 37 males, with a diagnostic made at a median age of 9.5 years old (IQR [0; 13]). Sixty-three children (75%) were index cases, 21 were discovered by familial survey (20 asymptomatic and 1 with moderate symptoms). Eighteen percent of patients were fortuitously discovered. Thirty-six patients (43%) were asymptomatic (19% fortuitously discovered and 24% by familial survey), 28 (34%) had moderate symptoms, and 20 (23%) severe symptoms. Only 39% of the patients were at least of Tanner 2 status.

The genetic aetiologies identified in this cohort are reported in figure 4.

Figure 4 : Percentage of patients according to genetic mutation in the cohort (n=84)



Index cases: general characteristics

Including only index case children of PHPT (n=63) mutation was present among 28% of the identified *CaSR* mutations (n=18), 5% of *MEN1* (n=3), 8% of *CDC73* (n= 5), one of the three *AP2S1*, and the unique *RET*, *SLC12A1* and *CDKN1B* identified mutations, no mutation was found for 30 children. The diagnosis was made at a median age of 9.5 years old (IQR [0; 13] years old, range 0-17 years old). Median calcium level was 2.95mmol/L (IQR [2.80; 3.14]mmol/L).

Familial survey cases: general characteristics

For familial survey, the diagnosis was made at a median age of 9 years old (IQR [0; 13] years old, range 0-14 years old). Median calcium level was 2.98mmol/L (IQR [2.80; 3.15]).

Details of clinical and biological data for the cohort are reported in table III, figures 5 and 6.

Table III : Clinical and biological data for the cohort

Clinical and biological Data	Mediane	IQR	Range	Reference values
Age at diagnosis (years) (n=84)	9.5	0 ; 13	0 - 17	/
Time between first symptom and diagnosis (month) (n=47)	2.0	0 ; 6	0 - 158	/
Height (SDS) (n=78)	0.0	-1 ; 0.9	-3 - 3	/
Calcium level (mmol/L) (n=84)	3.0	2.8 ; 3.1	2.4 - 4.7	2.2 - 2.6
Corrected calcium level (mmol/L) by albuminemia or protidemia (n=57)	3.0	2.8 ; 3.3	2.5 - 4.7	2.2 - 2.6
Phosphatemia (mmol/L) (n=79)	1.2	1.0 ; 1.5	0.3 - 2.3	0.8 - 1.45
PTH (pg/mL)(n=84)	78.5	43.0 ; 143.5	10.9 - 3622.0	10 - 50
25OHvitamine D (ng/mL)(n=67)	24.4	18.0; 84.0	7.0 - 90.0	20 - 100

Figure 5 : Symptoms in the cohort in percentage

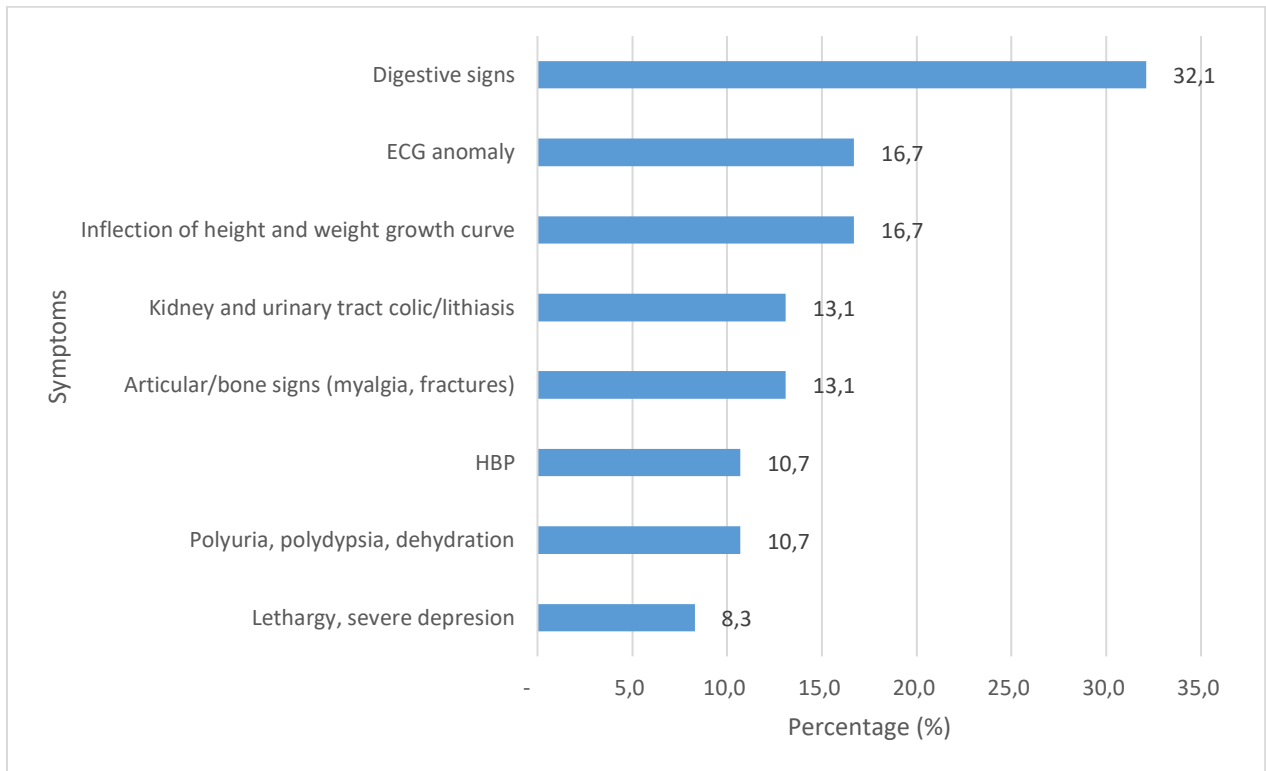
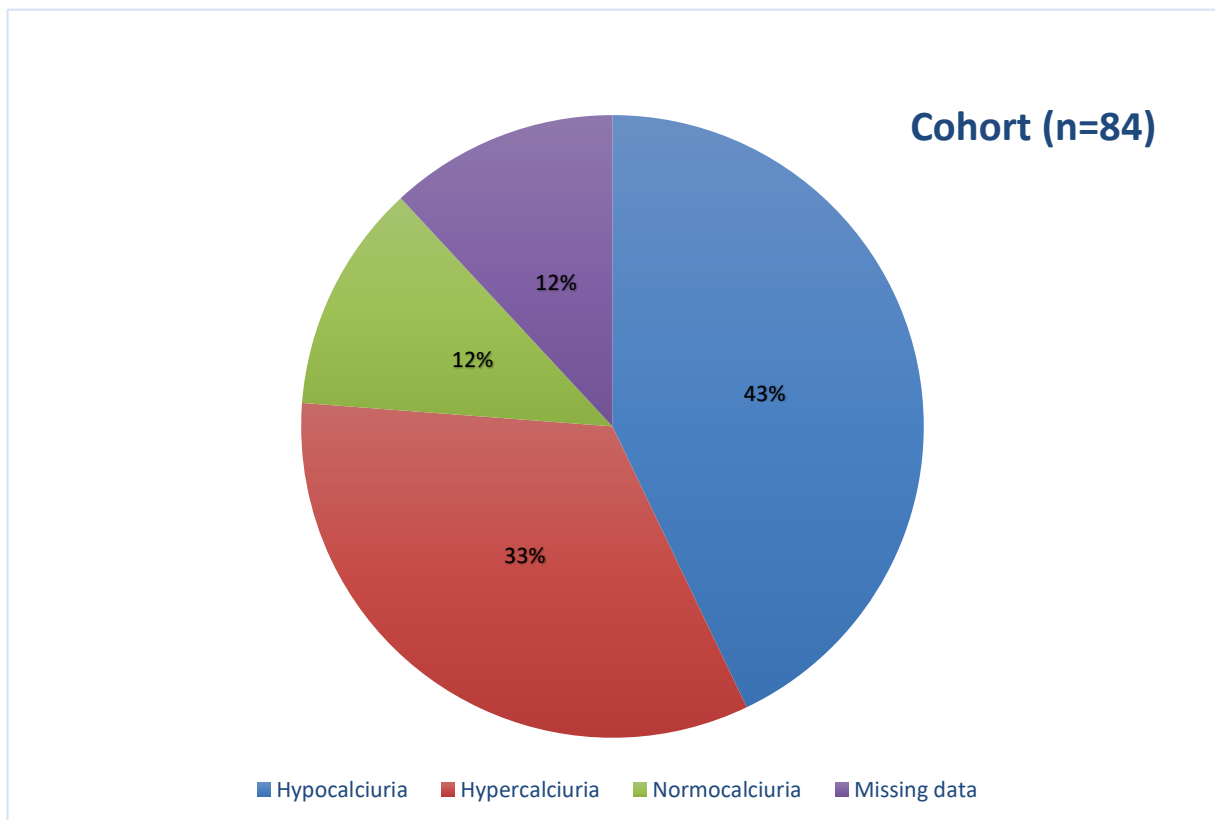


Figure 6 : Calciuria/creatininuria ratio in the cohort



Biological and clinical phenotypes according to genetic aetiologies of PHPT

For 4 genetic etiologies (*CaSR*, *CDC73*, *MEN1*, *AP2S1*), the number of patients was sufficient to allow some comparisons.

Age at diagnosis, symptoms, and serum levels in calcium, phosphatemia and PTH were significantly different between these 4 genetic profiles.

Mutations within the *CaSR* gene were mainly found in the infant group compared to other genotypes ($p < 0.001$). Severe symptoms were mainly found in *CDC73* and *CaSR* children. It is interesting to note that *CaSR* group had first the most children with severe symptoms and second the most asymptomatic children ($p = 0.005$). In *CaSR* and *CDC73*, median serum calcium levels were higher than in *MEN1* and *AP2S1* (median (mmol/L): 3 and 3.3 vs 2.7 and 2.8, respectively, $p = 0.002$). PTH levels were the highest in *CDC73* as compared with *MEN1*, *CASR* and *AP2S1* patients (median (pg/mL): 166.2 vs 70.0 vs 39.5 vs 26.1 respectively, $p < 0.003$). In *CDC73* and *MEN1*, median serum phosphatemia levels were lower than in *AP2S1* and *CaSR* (median (mmol/L): 0.9 and 1.1 vs 1.2 and 1.4, respectively, $p = 0.019$).

In asymptomatic patient ($n = 36$), 7 patients had serum calcium level equal or above 3 mmol/L, 4 with *CaSR* mutation (all index case) and 3 without any mutation found (1 index case).

Clinical manifestations according to the genotype are described in figure 7. Of Interest, only one patient with *MEN1* mutation had symptom (colic pain with a lithiasis found in urine) and was the unique index case.

Regarding genetics and the presence of adenoma or hyperplasia of the parathyroid glands:

- Adenoma was diagnosed in children in *MEN1* group ($n = 4$), *CDC73* group ($n = 1$), *RET* group ($n = 1$) and *CDKN1B* group ($n = 1$),
- Hyperplasia was diagnosed in children in *MEN1* group ($n = 2$) and *SLC12A1* group ($n = 1$)

In *CaSR* group, no child presented neither adenoma nor hyperplasia of the parathyroid glands.

Other data according to the genetic aetiologies are described in table IV and in figures 8 for *CaSR*, *MEN1*, *CDC73* and *AP2S1* mutations.

Table IV : Clinical and biological data according to gene

Clinical and biological data		CaSR (n=26)	MEN1 (n=11)	CDC73 (n=8)	AP2S1 (n=3)	p-value
Gender¹	Female	15 (57.7)	7 (63.6)	4 (50.0)	1 (33.3)	0.823
	Male	11 (42.3)	4 (36.4)	4 (50.0)	2 (66.7)	
Age at diagnosis (years)²	Median	0 [0;4.5], (0-11)	13 [11.5;14], (5-17)	11.5 [9.8;14], (1-16)	14 [7;14], (0-14)	<0.001
	Age ≤24 months ¹	18(70)	0	1 (13)	1(33)	
Time between first symptom and diagnosis (month)²		0.5 [0;3.5], (0-23) n=10	0 (0) n=10	2.0 [0;2], (0-12) n=5	4.0 [2;5], (0-6) n=3	0.669
Height (SD)²		-0.3 [-1;1], ((-3) - 2.2) n=22	0.0 [-0.4;0.9], ((-2) - 1.5) n=10	-0.3 [-1;0.6], ((-3) - 3) n=8	-1.5 [-2;-1], ((-2.5) - (-0.5)) n=3	0.400
Asymptomatic group¹	All patients	16 (62)	10 (91)	3 (37.5)	None	0.004
	Fortuity discovery	8 (30.8)	2 (18.2)	0		
	Survey (familial, NEM1)	8 (30.8)	8 (72.7)	3 (37.5)		
Moderate symptoms¹	All patients	2 (8)	1 (9)	1 (12.5)	3 (100)	
	Familial survey	0	0	1 (12.5)	0	
Severe symptoms¹		8 (30)	0	4 (50)	0	
Calcium level (mmol/L)²		3.0 [2.9;3.2], (2.7-4.6)	2.7 [2.7;2.8], (2.6-3.0)	3.3 [3.0;3.5], (2.5-4.7)	2.8 [2.8;3.0], (2.8-3.1)	0.002
Phosphatemia (mmol/L)²		1.4 [1.2;1.6], (1.0-2.0) n=25	1.1 [1.0;1.3], (0.9-1.5) n=10	0.9 [0.8;1.3], (0.6-1.6) n=8	1.2 [1.1;1.2], (1.0-1.3) n=3	0.019
PTH (pg/mL)²		39.5 [25.2;60.5], (10.9-192.0)	70.0 [53.5;102.5], (44.6-181.0)	166.2 [88.8;254.5], (24.0-330.0)	26.1 [25.1;48.6], (24.0-71.0)	0.003
<p>1 Qualitative variables were described in terms of numbers and percentages. 2 Quantitative data were described in median [IQR], (min-max); PTH : parathormon</p>						

Figure 7 : Symptoms according to gene

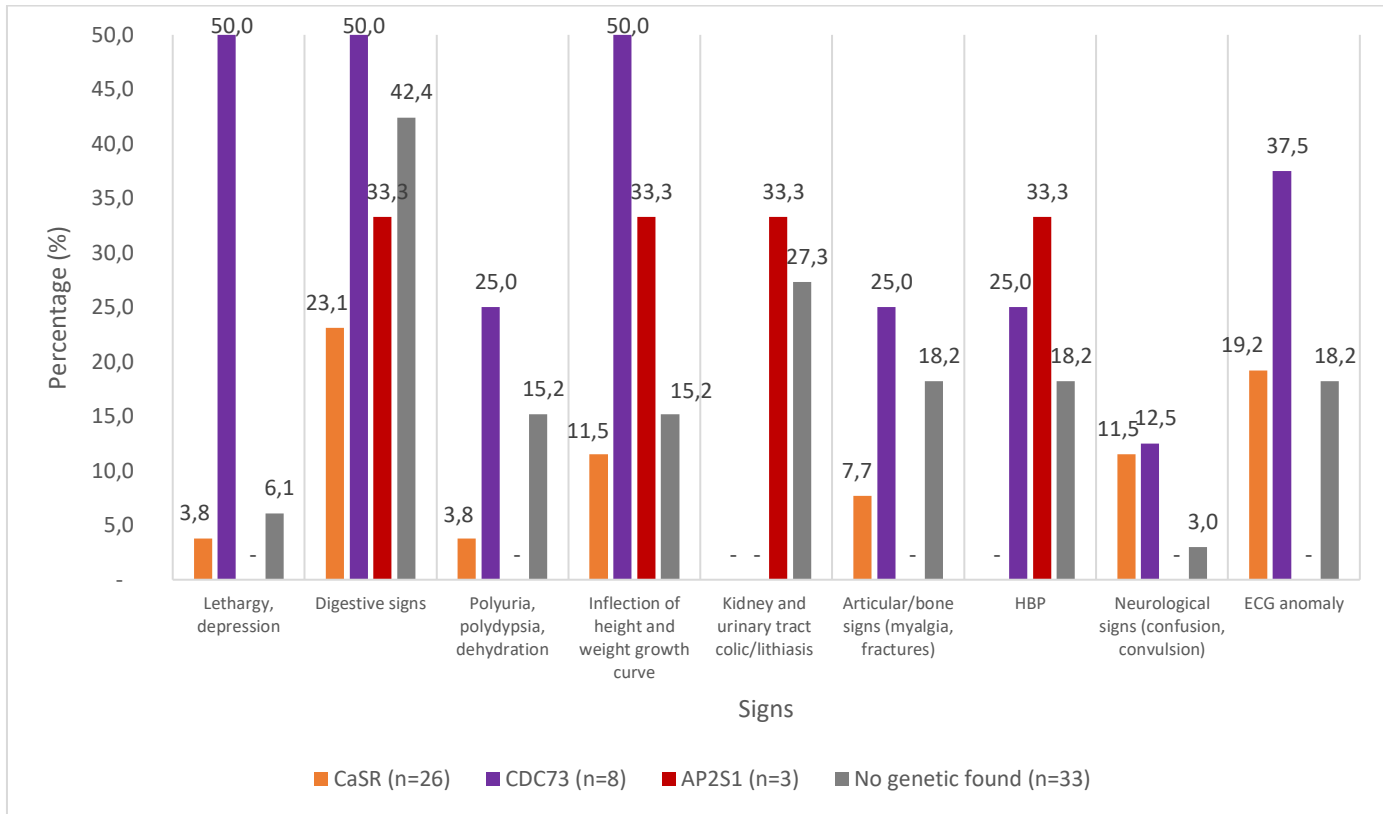
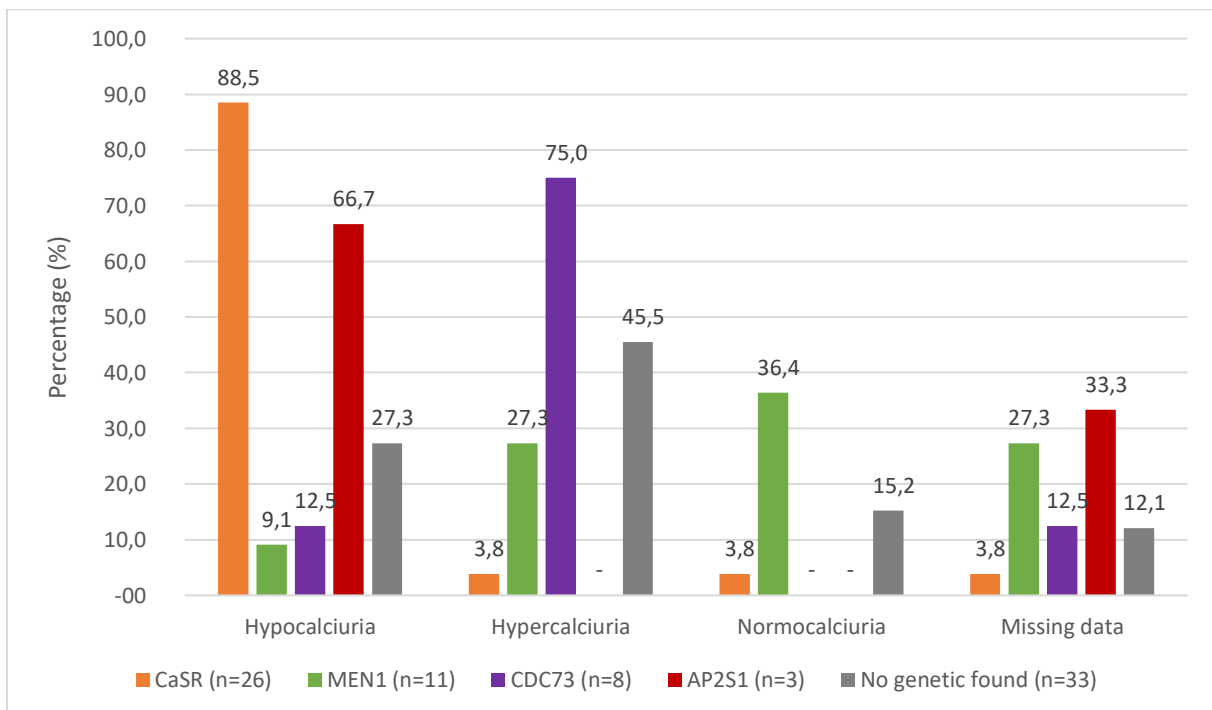


Figure 8 : Calciuria/creatininuria according to gene



Clinical and biological characteristics of patients without mutation found

Thirty-three children didn't have any mutation found at the time of the study. Median age at diagnosis was 11 years old (IQR [0; 14]). Median delay between first symptoms and diagnosis was 4.0 months (IQR [1.0; 9.0]). Most of them had symptoms (n=26), 8 had severe symptoms. Median calcium level was 3.0 mmol/L (IQR [2.9; 3.2]mmol/L) and 15 children had hypercalciuria, 9 hypocalciuria and 5 normocalciuria. Median phosphatemia was 1.1 mmol/L (IQR [0.8; 1.4]mmol/L). Median serum PTH level was 110.0 pg/mL (IQR [76.0 ; 185.9]pg/mL). This group was too heterogeneous to allow comparisons.

Presentation according to age

The age groups are described in table V and figures 9.

Thirty-one children were diagnosed during the infant period (<24 months-old):

- 17 females and 14 males, including 35.5% (n=11) with premature history and 29.0% (n=9) with intrauterine growth retardation (IUGR), 6 children had both history of prematurity and IUGR. Mean age at diagnosis was 2.4 ± 4.8 months old. Median delay between first symptoms and diagnosis was 1 month (IQR [0; 4.5]).
- Eighteen children had *CaSR* mutation (58.1%), 1 *CDC73*, 1 *AP2S1* and 1 *SLC12A1*. No mutation was identified in the last 10 children (32.2%).
- IUGR (n=9) concerned a few children in *CaSR* group (n=4), *AP2S1* group (n=1), *SLC12A1* group (n=1), and finally 3 children with no identified mutations. Prematurity was found in some children in *CaSR* group (n=5), *SLC12A1* group (n=1), and in the group of no-identified mutations (n=5). Median serum calcium level in children with IUGR was 2.96 mmol/L (IQR [2.8; 3.2]), perfectly superimposable with that of children with prematurity. Median serum calcium level for infants without IUGR was 2.94 mmol/L (IQR [2.8; 3.1]).

- Sixteen children (51.6%) were asymptomatic, 6 (19.4%) were found by survey (familial or MEN1 history) and 10 (32.3%) were fortuitously discovered (9 after a search of hypocalcaemia at 3 days old).

Fifty-three patients were aged of at least 24 months at diagnosis:

- 30 females and 23 males. Mean age at diagnosis was 11.7 ± 3.3 years. IUGR history was found in only 3 children as well as no history of prematurity. Median delay between first symptoms and diagnosis was 2 months (IQR [0.8; 9]). Only 4 patients had a height at -2 SD , none had a height under -2SD.
- Some children were concerned by mutations within *MEN1* gene (n=11), *CaSR* (n= 8), *CDC73* (n=7), *AP2S1* (n=2), *RET* (n=1), *CDKN1B* (n=1). There was no identified mutation in 23 children (43.4%).
- Twenty children (37.7%) were asymptomatic, 15 (28.3%) were found by survey (familial or MEN1 history) and 5 (9.4%) were fortuitously discovered.

Children in the infant group were more often asymptomatic than the oldest (51.6% vs 37.7%, $p=0.014$). PTH level was lower for infants (median (pg/mL) 36.0 vs 102.0, $p<0.001$). There was no adenoma in the infant group ($p<0.001$).

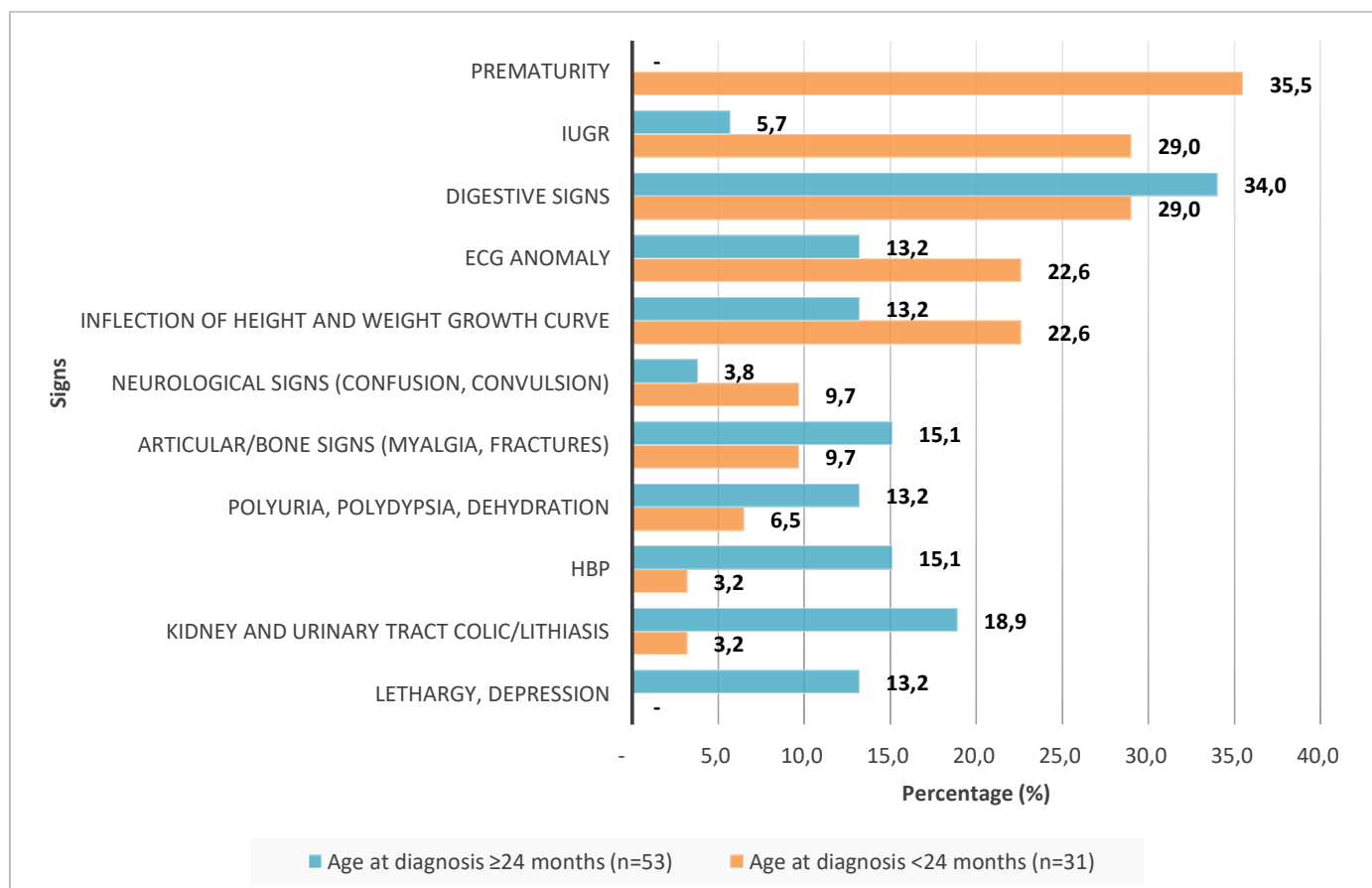


Table V : Clinical and biological data according to age

Clinical and biological data	Age at diagnosis <24 months (n=31)	Age at diagnosis ≥24 months (n=53)	p-value
Asymptomatic group¹	16 (51.6)	20 (37.7)	0.014
Fortuity discovery	10 (32.3)	5 (9.4)	
Survey (familial, NEM1)	6 (19.4)	15 (28.3)	
Moderate symptoms¹	6 (19.3)	22 (13.2)	
Severe symptoms¹	9 (29.1)	11 (41.6)	
Calcium level (mmol/L)²	3.0 [2.9;3.1], (2.5-4.6)	2.9 [2.8;3.2], (2.4-4.7)	0.735
PTH (pg/mL)²	36.0 [25.6;66.0], (11.2-200.0)	102.0 [66.0;188.0], (10.9-3622.0)	<0.001
Adenoma¹	0	24 (45.3)	<0.001
Calciuria¹	n=28	n=46	0.750
Hypocalciuria	23 (74.2)	13 (24.5)	
Hypercalciuria	3 (9.7)	25 (47.2)	
Normocalciuria	2 (6.5)	8 (15.1)	

1 Qualitative variables were described in terms of numbers and percentages.
2 Quantitative data were described in median [IQR], (min-max); PTH : parathormon

Figure 9: Symptoms and calciuria according to age



Presentation according to serum calcium levels

The multivariate analysis highlighted only a weak significance association for variation of serum calcium level according to calciuria per creatininuria ratio ($p=0.066$), phosphatemia ($p=0.059$) and ALP ($p=0.074$). No association was found for PTH level ($p=0.182$) and for 25 hydroxy-vitamin D (25OH-vitD) ($p=0,986$).

When *CaSR* patients were excluded, serum calcium level became significantly related to PTH level ($p = 0.012$).

PTH level was not associated with the 25OH-vitD serum level ($p = 0.356$).

The subgroups according to serum calcium level are described in table VI.

There were more asymptomatic children in the “serum calcium level <3 mmol/L” group (57% vs 23%, $p=0.019$). Adenomas were mostly found in the group “serum calcium level ≥ 3 mmol/L” (42.9% vs 18.4%, $p=0.015$), it was consistent with a higher PTH level (median: 96.0 vs 66.0 (pg/mL), $p=0.077$). Calciuria per creatininuria ratio was higher in the “serum calcium level ≥ 3 mmol/L group” (median: 1.1 vs 0.6 (mmol/mmol), $p=0.003$).

For the asymptomatic children in the “serum calcium level ≥ 3 mmol/L” group, 5 had a *CaSR* mutation, 1 had *CDC73* mutation, 2 had no mutation found.

Table VI : Clinical and biological data according to calcium level

Clinical and biological data	Calcium level <3 mmol/L (n=49)	Calcium level ≥3 mmol/L (n=35)	p-value
Age at diagnosis (years) ²	9 [0;13], (0-17)	10 [0;13], (0-17)	0.926
Time between first symptom and diagnosis (month) ²	4.0 [1.0;6.5], (0-23) n=20	2.0 [0.0;5.5], (0-158) n=27	0.292
Height (SD) ²	0 [-1.1;0.6], ((-3) - 2.5) n=44	0 [-1.0;0.9], ((-3) - 3) n=34	0.706
Asymptomatic ¹	28 (57)	8 (23)	0.0193
Fortuit discovery	12 (24.5)	3 (8.6)	
Survey (familial, NEM1)	16 (32.7)	5 (14.3)	
Moderate symptoms ¹	15 (31)	13 (37)	
Severe symptoms ¹	6 (12)	14 (40)	
Adenoma ¹	9 (18.4)	15 (42.9)	0.015
Calciuria/creatininuria ratio (mmol/mmol) ²	0.6 [0.2;0.9], (0.0-3.3) n=40	1.1 [0.6;1.6], (0.0-9.8) n=32	0.003
25OHvitamine D (ng/mL) ²	28.4 [18.0;35.5], (7.0-84.0) n=35	24.0 [18.4;32.3], (8.6-90.0) n=32	0.697
PTH (pg/mL) ²	66.0 [43.0;113.0], (10.9-3622.0)	96.0 [46.0;194.5], (11.2-1056.0)	0.077
<p>1 Qualitative variables were described in terms of numbers and percentages. 2 Quantitative data were described in median ([IQR], min-max); PTH : parathormon</p>			

Analysis in patients according to symptoms

Twenty-one children were diagnosed during familial (n=20) or disease (n=1) survey in the asymptomatic group, like we said they were excluded for this analysis.

The remaining 63 children were diagnosed fortuitously or on symptoms, and one in the moderate group had a familial survey. All their data are described in table VII.

The asymptomatic children (n=11) were mainly diagnosed in the infant period (10 infants) while children with severe symptoms were during childhood (median age 7 years) and those with moderate symptoms during adolescence (13 years), p=0.005. Serum calcium level increased with the severity of symptoms (median (mmol/L): 2.9 in asymptomatic vs 3.0 in moderate symptoms and 3.2 in severe symptoms, p=0,005). Calciuria per creatininuria ratio was correlated to the serum calcium level (median (mmol/mmol): 0.6 vs 0.8 vs 1.4 respectively, r=0.6, p=0,031). The presence of a parathyroid adenoma was also associated with the gravity of symptoms (6.7 % vs 37.9% vs 42.1%, p=0,060).

Regarding the PTH level, it was lower in the asymptomatic group (median (pg/mL) 50.0) but higher in the moderate symptoms group (116.0) compared to the severe symptoms one (90.0 pg/mL) (p=0.033). The 25OH-vitD level was higher in the asymptomatic group compared to moderate or severe symptoms ones (median (ng/mL): 35.0 vs 18.0 vs 24.8 respectively, p=0.001).

Table VII : Analysis in patients without discoveries on survey according to symptoms group

Clinical data	Asymptomatic* (n=15)	Moderate symptoms (n=29)	Severe symptoms (n=19)	p-value
Age at diagnosis (years) ²	0 [0;5.5], (0-17)	13 [9;14], (0-16)	7 [0;12], (0-17)	0.005
Time between first symptom and diagnosis (months) ²	No delay (none with symptoms*)	3 [0.8;8.3], (0-71) n=28	1 [0;5], (0-158) n=19	0.269
Calcium level (mmol/L) ²	2.9 [2.8;3.0], (2.7-3.2)	3.0 [2.8;3.2], (2.4-4.2)	3.2 [2.9;3.4], (2.8-4.7)	0.005
Calciuria/creatininuria ratio (mmol/mmol) ²	0.6 [0.4;0.8], (0.1-1.9) n=14	0.8 [0.2;1.3], (0.0-4.0) n=25	1.4 [0.9;1.8], (0.0-9.8) n=16	0.031
Genetic etiology ¹				0.009
	CaSR 8 (53.4)	3 (10.4)	7 (36.8)	
	MEN1 2 (13.3)	1 (3.4)	0	
	CDC73 0	1 (3.4)	4 (21.1)	
	AP2S1 0	3 (10.4)	0	
25OHvitamine D (ng/mL) ²	35.0 [25.0;45.1], (13.0-90.0) n=11	18.0 [12.3;26.7], (7.0-41.2) n=23	24.8 [23.0;46.0], (14.0-84.0) n=19	0.001
PTH (pg/mL) ²	50.0 [30.4;77.5], (15.0-192.0)	116.0 [62.0;199.0], (24.0-3622.0)	90.0 [40.0;191.9], (11.2-1056.0)	0.033
Adenoma ¹	1 (6.7)	11 (37.9)	8 (42.1)	0.060
1 Qualitative variables were described in terms of numbers and percentages. 2 Quantitative data were described in median [IQR], (min-max); PTH : parathormon				

CaSR mutation, a careful look

As one third of the cohort population had mutation of *CaSR* gene (n=26), this genetic group deserved to be analyzed more precisely.

Most of this population were index case (n=18), and the diagnosis was made under 24 months old for 69% (n=18) of them, 4 had history of IUGR. Fourteen children were asymptomatic, 4 had moderate symptoms and 8 severe symptoms.

The most symptomatic children were the youngest. Median age of asymptomatic children (n=14) was 10 years old (IQR [0; 13]), and it was 8.5 years old (IQR [0-13]) for symptomatic children (n=12). For those diagnosed before 24 months old (n=18), 6 had severe symptoms, 2 moderate symptoms and 10 were asymptomatic.

IUGR was found for 4 children, 3 were neonates and 1 had one year old. The 3 neonates had severe symptoms with ECG anomaly and 2 had bone deformity. For the one year old child with IUGR, he had an inflection of height and weight curve.

One child was homozygous with double heterozygosity, 19 were heterozygous, and those elements were not specified for the remaining six children. In children with severe symptoms (n=8), three had mutations in exon 7 including the one with double heterozygosity (exon 4 and 7), one had mutation in exon 3 and for the other it was not specified. The only child with hypercalciuria had severe symptoms and a mutation in exon 7.

Comparison was made between the 26 *CaSR* children and the other 58 in terms of serum calcium, PTH and calciuria levels. There was no difference in serum calcium levels (mean (mmol/L): 3.05 ± 0.36 vs 3.03 ± 0.41 , $p=0.82$), while PTH and calciuria levels were significantly lower (mean (pg/mL): 51.28 ± 43.61 vs 220.54 ± 501.66 , $p<0.001$; mean (mmol/L): 0.95 ± 0.77 vs 5.36 ± 5.28 , $p<0.001$; respectively).

As for the total cohort, *CaSR* children had two clinical presentations: severe symptoms and asymptomatic.



Ways to diagnose parathyroid adenoma

Twenty-four (28.6%) children in the total cohort had a parathyroid adenoma, of three different histological types: principal cells (n=6), oxyphile cells (n=1), both types (n=5). For 12 children the composition of parathyroid adenoma was not found.

Nineteen had a parathyroid ultrasound finding the nodule, 2 did not have ultrasound.

Twenty-two had the nodule found on the parathyroid scintigraphy, one did not have a scintigraphy.

Six had PET-CT finding a nodule, all had scintigraphy abnormalities but 2 had normal ultrasound and one had no ultrasound.

Four had the nodule found on the MRI confirming the position of the scintigraphy. For 3 of them it specified the position compare to PET-CT (one did not have PET-CT) and 2 did not have any anomaly on ultrasound.



Discussion

The place of the study in the field of previous published data

To our knowledge, this is the largest cohort in paediatrics with inclusion of infants under 24 months [1,36,37]. Table VIII presents a comparison between this study and the 4 others largest cohorts:

- Mallet et al , inclusion from 1984 to 2004, 55 children including 11 neonates [1],
- Wang et al, inclusion from 1975 to 2015, 59 children [37],
- Kollars et al, inclusion from 1970 to 2000, 52 children [15],
- Hsu et al, inclusion from 1984 to 2001, 24 children [38].

Table VIII : Our cohort compare to other

	Our study	Our study without infants	Mallet et al ¹	Wang et al ³⁷	Kollars et al ¹⁵	Hsu et al ³⁸
Period	1998-2018	1998-2018	1984-2004	1975-2015	1970-2000	1984-2001
Number of case	84 (31infants)	53	55(11neonates)	59 (no infants)	52 (no infants)	16 (no infants)
Sex n(%)						
Female	47 (56)	30 (56)	33 (60)	33 (56)	31 (60)	7 (44)
Male	37 (44)	23 (44)	22 (40)	26 (44)	21 (40)	9 (56)
Calcium level, mmol/L, mean (SD or range)	3,0 (0,4SD)	3,0 (0,4SD)	3,27 (2,6-4,33)	3,01 (0,30SD)	2,93 (2,5-4,0)	2,98 (0.25SD)
Symptomatic, %	57,1	62,3	82	98,3	79	77
Kidney or urinary stone, %	16,7	22,6	41	39	40,4	83
Bone anomaly, %	16,7	22,6	16	86,4	34,6	29
Histology n(%)						
Adenoma	24 (29)	24 (45)	29 (53)	46 (78)	36 (70)	11 (70)
Hyperplasia	4 (5)	3 (6)	11 (20)	6 (10)	3 (6)	4 (25)
Gene n(%)						
MEN1	11 (13)	11 (21)	2 (4)	2 (4)	10 (19)	0
CDC73	8 (10)	7 (13)	0	6 (11)	0	0
AP2S1	3 (4)	2 (4)	0	0	0	0
CASR	26 (31)	8 (15)	20 (36)	0	0	0
RET	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (4)	1 (6)



In adults, hyperparathyroidism is a common disease with a prevalence of about 1/1000 [36,46], while during childhood the prevalence is still poorly known because it is a rare disease. This study included all diagnosed children in 20 French reference or competence centers for rare diseases of phosphocalcic metabolism. Although the collection cannot be completely exhaustive, for the year 2017 the prevalence of the disease could be estimated at 1 per 154 000 in the population aged <18 years old and the incidence at 1 per 540 000: this incidence is lower than in other studies (Mallet *et al* 1 per 200 000 to 300 000), but prevalence seems to be the same (Lawson *et al* 2 to 5 per 100 000) [1,2]. The female predominance, which was still described, is also present in this large cohort [36,37].

Circumstances of diagnosis

A majority of the included children (75%) were index cases for PHPT diagnosed at any given time in their childhood. Compared to other large cohorts (Mallet *et al.*, Wang *et al.*, Kollars *et al.* and Hsu *et al*), we had fewer symptomatic children at diagnosis (only 57.1% vs 82%, 98.3%, 79% and 77% respectively), and those even excluding the infants patients who were the least symptomatic in this cohort (62.3%) or excluding *CaSR* patients (70.6%) [1,15,37,38]. This can be explained by the number of children discovered during family follow-up or during survey in a known *MEN1* mutation (n=21, 25% of the cohort). The high number of *CaSR* patients present in this cohort, so less symptomatic, could explain in part this difference. As the other French cohort of Mallet *et al*, we actually made the choice to include patients with *CaSR* mutation which were not in the inclusion criteria of the other large cohort of Kollars *et al* which included patients in case of parathyroid resection for PHPT.

Calcium level and clinical presentation

Of interest, the severity of the clinical presentation didn't depend on the only serum calcium level: other parameters were involved as the genetic etiology, the presence or absence of an adenoma, the calciuria rate.



A large part of the index cases (23.8%) were completely asymptomatic at diagnosis: their serum calcium level was 2.9 mmol/L (range: 2.7-3.2). Those with calcium level above or equal to 3.2mmol/L were mostly patient with *CaSR* mutation. This aspect confirms that the hypercalcemia can be asymptomatic at the disease discovery and therefore does not necessarily justify the setting up of treatment [47]. Indeed, in case of *CaSR* mutation, there is a resistance against the action of serum calcium and so all the body tolerates a higher calcium level since the *CaSR* can be found ubiquitously in the body[31,48]. Unlike in Durkin *et al.* study, the threshold of 3.0 mmol/L does not seem to be an ideal cut-off for predicting symptomatology in all children with PHPT[45]. Indeed, we also find asymptomatic patients in the “serum calcium level ≥ 3.0 mmol/L” group (22.9%) with mostly *CaSR* children. An important overlap in serum calcium levels was observed through the different levels of symptoms severity. As a result, in the context of the child's primary hyperparathyroidism, we believe that clinic should guide the medical treatment rather than serum calcium level at diagnosis and even more if hypocalciuria is present and *CaSR* mutation is suspected.

Genotypes knowledge

Studies on the paediatric genotypes are still lacking. To our knowledge, only two other studies considered mutations other than *MEN1* and *RET* (Mallet *et al.* and Wang *et al.* [1,37]). Furthermore, in Wang *et al* only 24 on 59 patients underwent DNA analysis (*CaSR*, *MEN1*, *RET*, *CDC57*, *CDKN1B*) that led to only 8 genetic diagnosis so 67 % patients were without a genetic diagnosis that is much higher than in our results (39.3%). So, no recent paper describes genetics as much as the present study. Therefore, this study highlights the respective frequencies of genetic etiologies known to this day: mutations of the calcium-sensitive receptor are the most frequently found, especially during early childhood. This observation was already noted in the Mallet *et al.* series. Thirty-three children (39.3%) of the cohort didn't get any specific genetic etiology at diagnosis despite medical investigation and in this group the clinic like biology is too heterogeneous to be able to compare them to other

patients with mutation found. In adults also, in case of a particular situation reminiscent of a genetic etiology, other genes remain to be identified for patients who tested negative [49].

In the future, the Next Generation Sequencing (NGS) raises a lot of hope for the discovery of new causes of PHPT [50–52].

CaSR, particular patients in hyperparathyroidism

The calcium sensing receptor is widely distributed throughout the organism, but its main function appears to be related to the regulation of calcium homeostasis through its expression on the plasma membranes of parathyroid and renal tubular cells. Activation of the parathyroid calcium sensing receptor by extracellular ionized calcium inhibits secretion of PTH, while in the distal renal tubular cells receptor activation leads to enhanced urinary excretion of calcium [8,36].

Inactivation of *CaSR* gene is described in three childhood syndromes: familial hypocalciuria hypercalcemia type 1, familial hypercalciuria hypercalcemia and severe neonatal hyperparathyroidism [27,29,30] .

As described in the literature and in agreement with the physiopathology of the inhibiting *CaSR* mutations, our population presenting a *CaSR* mutation has two clinical presentations : children were more often asymptomatic (54%), and when symptoms appeared, they tended to be severe instead of moderate (31%), 6 of the 18 infants had severe symptoms [28,31,48]. For severe neonatal hyperparathyroidism, previous literature describes an association with a homozygous mutation, whereas our severe infant patients were homozygote in one case (double heterozygosity mutated exon 4 and 7), and heterozygous in 3 cases (exon 3 and 7) [30]. These parts of the gene code for crucial regions for the functioning of the *CaSR* as exon 3 is involved in its dimerization and exon 7 codes for the intracellular tail which binds the G protein [53]. Although in vitro studies of these mutations have not been performed, we could suppose that they lead to harder phenotypes with higher calcium serum levels. The important

role of calcium on cardiac and nervous cells could explain the severity of symptoms at diagnosis [7].

In conclusion, if clinical and biological data are concordant during early infancy, mutation of *CaSR* gene should be considered at first. In the infant group, 74.2% had hypocalciuria, which suggests we should search for other genetic anomalies interacting with Calcium Sensing Receptor in those children.

CDC73, a mutation to consider in children with PHPT

Previous studies on *CDC73* gene screening in children were limited to case reports except for Wang *et al.* (n=6) and Bricaire *et al* (n=6) [25,37]. Only Bricaire *et al* described the phenotypes in their population limited to the presence or absence of uterine and kidney lesion or jaw tumor.

In the literature, parathyroid carcinomas in *CDC73* mutations are described to be much more expressive with more heavy symptomatology, higher calcium levels (from 2.8 to 4.3 mmol/L) and very high PTH levels (from 200 to 1800 pg/mL) with sometimes signs of compression in case of centimeter tumors [19][25]. In France, the mean age at diagnosis is 23 years old, ranging from 14 to 65 years old [25]. The survival prognosis in HPT-JT after its diagnosis is of 8.9 years at only 14.3 years. Early diagnosis in the index case family could improve its survival prognosis with early detection of tumor signs. Indeed, several pejorative factors are identified, such as the age of diagnosis and the tumor size (more pejorative in case of late diagnosis or large tumor). Those factors could be improved by early management [19,54].

Almost 10% (n=8) of the present cohort was affected by this mutation. The median age of diagnosis was 11.5 years-old (IQR [9.8;14]), the youngest was one year old and 5 children were index cases. Except those diagnosed because of familial screening, our patients also had severe symptoms and elevated calcium and PTH levels but a little bit lower than described in the literature for the PTH levels, maybe it's due to the diagnostic made at a younger age.

In contrast with the study of Bricaire *et al*, there was no diagnosis of jaw tumor among children affected by this mutation at the time of diagnosis of hyperparathyroidism. Of interest, 3 of them were diagnosed very early following a familial survey.

Long term follow up of them-would determine the impact of earlier diagnosis on prognosis.

Infant phenotype

The description of primary hyperparathyroidism in children under 24 months old is rarely reported in the literature and we found no larger cohort on this topic [36]. In contrast with the French cohort previously reported by Mallet *et al.*, some children in this group in the present cohort were asymptomatic. This is explained by the way of diagnosis: some were diagnosed after a familial survey, and this cohort also counts a lot of fortuitously discoveries, like after a control of serum calcium level at 3 days old. Indeed, serum calcium level in neonates is more often checked to detect hypocalcemia related to low weight, prematurity, infection, maternal causes such as diabetes, low vitamin D level or some epileptic treatment [55]. Thanks to those procedures, 9 of 31 (29%) infants were diagnosed before occurrence of symptoms.

For this cohort, children suffering from respiratory problems were premature ones. For the cases reported it was difficult to define whether the respiratory distress was related to an abnormal lung development in connection with, for example, a CaSR mutation or the immaturity of the premature infant with hyaline membrane disease [56]. This is the reason why did not seem to be relevant to include respiratory problems as symptoms of hypercalcemia or PTH anomaly.

Infant group had lower PTH level than older children. This could be explained by the high number of CaSR children.



Impact on prematurity and fetal growth

For the first time we can describe some fetal and neonatal data concerning infants under 24 months presenting PHPT. Among all children prematurely born (n=11), all were diagnosed during the 6 months after birth, 5 had a heterozygous mutation of *CaSR*, 1 in *AP2S1*, and the last 5 had no identified mutations. Among all children with IUGR (n=12), 4 had a mutation of *CaSR*, 2 in *AP2S1*, 1 in *CDC73*, 1 in *MEN1*, and the last 8 had no identified mutations. Eight children with IUGR were diagnosed during the 6 months after birth and one at 23 months old, 4 had *CaSR* mutation, 2 had *AP2S1* mutation and 3 didn't have any genetic found. Thus, excluding patients without genetics found, IUGR and prematurity were mainly found in case of *CaSR* mutations. And with 35.5% of prematurity and 30% of IUGR in the infant group, and knowing the role of calcium for bone formation, it seems that the parathyroid anomaly during fetal growth could be a cause of prematurity and growth retardation mostly due to the anomaly in the Calcium Sensing Receptor pathway [56–59]. Two hypotheses can be advanced to explain these both ascertainment. First, the fetus lives in a hypercalcemic environment compared to its mother. It has been shown that this hypercalcemia is essential for growth and bone mineralization of the fetus and its action is mediated by the *CaSR*. In presence of inhibiting *CaSR* mutation, the hypercalcemia is perceived as a normal calcium level and could explain a defect of growth for the fetus [57,58,60]. Second, Miao *et al* explain that coordinated action of both PTH and PTHrP are required to achieve normal fetal skeletal morphogenesis, and they demonstrate an essential function for PTH at the cartilage-bone interface. Riccardi *et al* explain that *CaSR* is a master controller of skeletal development, where it exerts direct anabolic actions on both bone and cartilage and also resets the fetal "calciostat" to a level by promoting placental secretion of PTHrP. This study also suggests that inhibiting *CaSR* mutations or mutation in the pathway of Calcium Sensing Receptor could affect fetal growth.



Childhood to late adolescence

Excluding infant group (children before 24 months-old), this cohort is the second largest paediatric one described in the literature [1,14,15,17,36–42]. Their clinical profiles are different from those of infants.

Compared to the other two largest cohorts (Wang *et al.* and Kollar *et al.*), children were diagnosed earlier (mean age 11.7 years +/- 3.3 SD vs 14.1 years +/- 2.8 SD (Wang *et al.*) ; median age 13 years (range 3-17) vs 16.8 years (range 4.9-18.9) (Kollars *et al.*)[15,37]. There were fewer kidney lithiasis and bone anomalies. This could not be explained by serum calcium levels, which were similar in the three studies, but may be by the number of asymptomatic and CaSR children. It is interesting to note that in France, there seems to be fewer parathyroid adenomas compared to Minnesota and Beijing. That could be due to some ethnic mutation prevalence and it would be interesting to further explore genetics in these populations (like using NGS).

Limitations

Regarding the bivariate analyses, no alpha risk correction was carried out despite the multiplicity of tests. The existence of an alpha risk inflation is not to be excluded for a number of tests emerged as significant at the 5% significance threshold.

Missing data are a recurrent problem in epidemiologic studies, and in the present cohort particularly for evaluation of bone anomalies (48.8%) [61]. As a result it possibly underestimates the impact of hyperparathyroidism on bones compared to the other largest recent study [37].



Conclusion

This study has been able to demonstrate different etiologies according to the age of the patient:

- The main genetic etiology for infant under 24 months is *CaSR* mutation and because hypocalciuria is often found in those patients, mutation affected the pathway of Calcium Sensing Receptor must be search if *CaSR* mutation is not found lie *AP2S1*.
- For children above 2 years old, *MEN1* and *CaSR* are the most common mutation found but also a less known mutation that musn't be forgotten, *CDC73*.

Since many patients may be asymptomatic with high calcium serum levels, only the clinical presentation should guide the therapeutic management of hypercalcemia.



IV. Synthèse de ce travail

L'hyperparathyroïdie primaire de l'enfant est une maladie rare dont nous avons pu estimer en France en 2017 une incidence de 1 pour 540 000 naissances et une prévalence de 1 pour 154 000 enfants de moins de 18 ans.

Comme expliqué ci-dessus, ce travail représente une des plus grandes cohortes décrite à notre connaissance, notamment pour les nourrissons de moins de 24 mois. Par ailleurs, cette étude a permis de comparer plusieurs étiologies génétiques dès que le nombre d'enfants étaient suffisant.

En effet, il est intéressant de noter que la sévérité des symptômes ne dépend pas du taux de calcémie seul, mais également de l'étiologie génétique et par conséquent de la présence ou non d'un adénome et d'une hypocalciurie.

En effet, même si certaines mutations du *CaSR* peuvent donner des symptômes sévères, dans la majorité des cas, ce sont des patients moins symptomatiques avec un taux de PTH plus bas.

Chez les nourrissons de moins de 24 mois, le *CaSR* était la mutation la plus fréquente et la majorité des nourrissons présentaient une hypocalciurie suggérant une mutation dans la voie de signalisation du Calcium Sensing Receptor. Ceci peut donc expliquer pourquoi les nourrissons étaient plus souvent peu symptomatiques.

Chez les enfants de plus de 2 ans, l'étiologie la plus fréquente d'hyperparathyroïdie primaire était bien sur la mutation de *MEN1* mais aussi du *CaSR*. Nous avons constaté que la mutation *CDC73*, peu connue, était également une étiologie génétique fréquente dans ce groupe.

Presque 40% des enfants n'avaient pas de mutation trouvée et ce groupe était très hétérogène, le développement de la NGS permettra, nous l'espérons, la découverte de nombreux gènes et ainsi réduire ce pourcentage.



Pour finir, dans cette étude, un certain nombre d'enfant était asymptomatique malgré un taux élevé de calcium, il est donc important que notre thérapeutique soit guidée par notre clinique et non par le taux de calcémie seul en cas d'hypercalcémie chez l'enfant.



V. Références bibliographiques

1. Mallet E. Primary Hyperparathyroidism in Neonates and Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2008;69(3):180-8.
2. Lawson M., Miller S., Ellis G, et al. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJ Med.* 1996;89:921-32.
3. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Equilibre phosphocalcique. Elsevier Masson, Néphrologie et thérapeutiques. 2011;7:118-38.
4. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033.
5. Houillier P. Physiologie des parathyroïdes. EMC Endocrinologie-nutrition. 2008;10(011-C-10)
6. Bigorre M. Kystes et fistules congénitaux de l'enfant. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016;61(5):371-88.
7. Styne DM. "Disorders of Calcium Metabolism and Bone" *Pediatric Endocrinology, a clinical handbook.* Springer; 2016; p123-157.
8. Ferrè S, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney Int.* 2012;82(11):1157-66.
9. Mallet E. Vitamine D : le retour. *Médecine thérapeutique Pédiatrie.* 2013;16(4):293-9.
10. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, Diagnosis and Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Children: New Trends. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):365-75.
11. Lou I, Schneider DF, Sippel RS, et al. The changing pattern of diagnosing primary hyperparathyroidism in young patients. *Am J Surg.* 2017;213(1):146-50.
12. Ben Hassine L, Lahmar L, Bouaziz M, et al. Tassement vertébral révélant une hyperparathyroïdie primaire chez une adolescente. *Arch Pediatr.* 2016;23(4):373-7.
13. Kurtoğlu S, Akın L, Kendirci M, et al. An Unusual Presentation of Parathyroid Adenoma in an Adolescent: Calcific Achilles Tendinitis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(4):333-5.
14. George J, Acharya SV, Bandgar TR, et al. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr.* 2010;77(2):175-8.
15. Kollars J, Zarroug AE, Heerden J van, et al. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. *Pediatrics.* 2005;115(4):974-80.
16. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience. *J Postgrad Med.* 2010;56(2):79-84.
17. Loh KC, Duh QY, Shoback D, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol Oxf.* 1998;48(4):435-43.

18. Serban A, Louis J., Contamin B, et al. Hyperparathyroïdie primitive chez deux adolescents. *Pédiatrie*. 1993;48:463-7.
19. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R229-47.
20. Leeuwaarde V, S R, Nesselrooij V, M BP, Hermus AR, et al. Impact of Delay in Diagnosis in Outcomes in MEN1: Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1159-65.
21. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):18-31.
22. Grey J, Winter K. Patient quality of life and prognosis in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(2):T69-77.
23. Plaza-Menacho I. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(2):T79-90.
24. Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. *Front Horm Res*. 2013;41:63-78.
25. Bricaire L, Odou M-F, Cardot-Bauters C, et al. Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E403-408.
26. Guan B, Welch JM, Sapp JC, et al. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet*. 2016;99(5):1034-44.
27. Hovden S, Rejnmark L, Ladefoged SA, et al. AP2S1 and GNA11 mutations – not a common cause of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):177-85.
28. Szalat A, Shpitz S, Tsur A, et al. Stepwise CaSR, AP2S1, and GNA11 sequencing in patients with suspected familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine*. 2017;55(3):741-7.
29. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2042-7.
30. Ahmad N, Bahasan M, Al-Ghamdi BAA, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism secondary to a novel homozygous CASR gene mutation. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(3):354-8.
31. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis*; 2017.
32. Glaudo M, Letz S, Quinkler M, et al. Heterozygous inactivating CaSR mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(5):421-31.
33. Li D, Tian L, Hou C, et al. Association of Mutations in SLC12A1 Encoding the NKCC2 Cotransporter With Neonatal Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2196-200.

34. Wongsasengsak S, Vidmar AP, Addala A, et al. A novel SLC12A1 gene mutation associated with hyperparathyroidism, hypercalcemia, nephrogenic diabetes insipidus, and nephrocalcinosis in four patients. *Bone*. 2017;97:121-5.
35. Costa-Guda J, Soong C-P, Parekh VI, et al. Germline and Somatic Mutations in Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in Sporadic Parathyroid Adenomas. *Horm Canc*. 2013;4(5):301-7.
36. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(9):425-34.
37. Wang W, Kong J, Nie M, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: A single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol Oxf*. 2017;87(6):865-73.
38. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N44-50.
39. Cronin C, Reeve T, Robinson B, et al. Primary hyperparathyroidism in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health*. 1996;32(5):397-9.
40. Venail F, Nicollas R, Morin D, et al. Solitary Parathyroid Adenoma: A Rare Cause of Primary Hyperparathyroidism in Children. *Laryngoscope*. 2007;117(5):946-9.
41. Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, et al. Characteristics of primary hyperparathyroidism in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(12):1147-53.
42. Li C-C, Yang C, Wang S, et al. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(4):229-33.
43. Notice des nouvelles courbes de croissance AFPA CRESS INSERM CGM; 2018
44. Bertocchio J-P, Lienhardt-Roussie A, Rothenbuhler A, et al. Protocole national de diagnostic et de soin de l'hypoparathyroïdie; 2017
45. Durkin ET, Nichol PF, Lund DP, et al. What is the optimal treatment for children with primary hyperparathyroidism? *J Pediatr Surg*. 2010;45(6):1142-6.
46. Wémeau J-L. Le point sur... Hyperparathyroïdie primaire. *J Radiol*. 2009;90(3):392-396
47. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723.
48. Alfadda TI, Saleh AMA, Houillier P, et al. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2014;307(3):C221-231.
49. Groussin L. Genetic evaluation in primary hyperparathyroidism: What investigation? For which patients? *Ann Endocrinol Paris*. 2015;76(2):142-4.
50. Forlenza GP, Calhoun A, Beckman KB, et al. Next generation sequencing in endocrine practice. *Mol Genet Metab*. 2015;115(2):61-71.

51. Marini F, Cianferotti L, Giusti F, et al. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(1):60-70.
52. Lim ECP, Brett M, Lai AHM, et al. Next-generation sequencing using a pre-designed gene panel for the molecular diagnosis of congenital disorders in pediatric patients. *Hum Genomics* ; 2015
53. Dong Q, Cheng Z, Chang W, et al. Naturally-occurring mutation in the calcium-sensing receptor reveals the significance of extracellular domain loop III region for class C G-protein-coupled receptor function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E245-252.
54. Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, et al. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):e123-32.
55. Lienhardt A, Linglart A, Mallet E, et al. "Métabolisme phosphocalcique en période néonatale" *Métabolisme phosphocalcique et osseux chez l'enfant - 2e éd.* ; 2011; p36-37.
56. Riccardi D, Brennan SC, Chang W. The extracellular calcium-sensing receptor, CaSR, in fetal development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):443-53.
57. Kovacs CS, Chafe LL, Fudge NJ, et al. PTH regulates fetal blood calcium and skeletal mineralization independently of PTHrP. *Endocrinology.* 2001;142(11):4983-93.
58. Miao D, He B, Karaplis AC, Goltzman D. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1173-82.
59. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.*1997;18(6):832-72.
60. Hirai T, Kobayashi T, Nishimori S, et al. Bone Is a Major Target of PTH/PTHrP Receptor Signaling in Regulation of Fetal Blood Calcium Homeostasis. *Endocrinology.* 2015;156(8):2774-80.
61. Moreno-Betancur M, Lee KJ, Leacy FP, et al. Canonical Causal Diagrams to Guide the Treatment of Missing Data in Epidemiological Studies. *Am J Epidemiol.* 2018;10.1093



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viol et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



[Hyperparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et étiologiques]

[Introduction: Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire (PHPT) est rare dans l'enfance avec une incidence estimée de 1 sur 200 000 à 1 sur 300 000 naissances. Des avancées majeures en recherche génétiques ont permis la découverte de nombreux gènes causant PHPT. L'objectif principal de cette étude était de décrire la clinique et biologie en fonction de l'âge et du génotype dans une large cohorte française d'enfant avec PHPT. **Résultats :** Quatre-vingt-quatre enfants (47 filles et 37 garçons) avec PHPT furent inclus. Des mutations dans différents gènes furent trouvées pour 51 enfants : : calcium-sensing receptor gene (CaSR, n=26), multiple endocrine neoplasia type 1 gene (MEN1, n=11), cell division cycle 73 (CDC73, n=8), adaptor related protein complex 2 subunit sigma 1 (AP2S1, n=3), solute carrier family 12 member 1 (SCL12A1, n=1), rearranged during transfection (RET, n=1), et cyclin dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B, n=1). La médiane d'âge au diagnostic était de 9.5 ans [interquartile IQ : 0.0 ; 13.0], même si 31 de nos patients avaient moins de 24 mois. Au moment du diagnostic, les enfants présentaient un taux élevé de calcémie (médiane [IQ] : 3.0 [2.8 ; 3.1]mmol/L) et de PTH (78.5 [43.0 ; 143.5]pg/mL). Colique ou lithiase rénale furent trouvées chez 14 (16.7%) enfants. Par rapport à la corrélation génotype/phénotype, les symptômes sévères furent plus fréquents chez les enfants avec mutation de *CDC73* et *CaSR*. Pour ses enfants, le taux de calcium était plus élevé qu'en cas de mutation *AP2S1* et *MEN1* (médiane (mmol/L): 3.3 et 3.0 vs 2.8 et 2.7 respectivement; p=0.003). Le taux de PTH était significativement plus élevé en cas de mutation *CDC73* (médiane : 166.2pg/mL) comparé aux mutations *MEN1* (70.0pg/mL), *CaSR* (39.5pg/mL) et *AP2S1* (26.1pg/mL) (p<0.004). Les enfants diagnostiqués avant 24 mois avaient davantage de mutation du *CaSR* et était aussi plus souvent asymptomatique comparé aux autres enfants (51.6% vs 37.7%, p=0.015) avec un taux de PTH plus bas (médiane (pg/mL) : 36.0 vs 102.0, p<0.001). **Conclusion :** La cause génétique la plus fréquente pour les nourrissons de moins de 24 mois est la mutation du *CaSR*. Après 2 ans, *MEN1* et *CaSR* sont les causes les plus fréquentes mais aussi *CDC73*. Comme beaucoup de patients étaient asymptomatiques avec des taux de calcium élevé, seule la présentation clinique doit guider la thérapeutique face à une hypercalcémie.

Mots-clés : Hyperparathyroïdie primaire, enfants, génotypes, nourrissons

[Clinical and biological presentation according to age and genotype in a large cohort of children with primary hyperparathyroidism: the French experience.]

Introduction: The diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) is rare during childhood with an estimated incidence of 1 out of 200 000 to 300 000 births. Major advances in genetic research allowed the discovery of many genes causing PHPT. The aim of this study was to describe the clinical and biological presentation according to the age and the genotype in a large cohort of French children with PHPT. **Results:** Eighty-four children (47 females and 37 males) with PHPT were included. Mutations were found on 51 children in different genes: calcium-sensing receptor gene (CaSR, n=26), multiple endocrine neoplasia type 1 gene (MEN1, n=11), cell division cycle 73 (CDC73, n=8), adaptor related protein complex 2 subunit sigma 1 (AP2S1, n=3), solute carrier family 12 member 1 (SCL12A1, n=1), rearranged during transfection (RET, n=1), and cyclin dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B, n=1). Median age of diagnosis was 9.5 years old [interquartile range (IQR): 0.0; 13.0], even if 31 of those children were under 24 months old. At this time, children presented high levels in serum calcium (median [IQR]: 3.0 [2.8; 3.1] mmol/L) and serum PTH (78.5 [43.0; 143.5] pg/mL). Kidney or urinary lithiasis were found in 14 (16.7%) children. Concerning genotype/phenotype correlations, severe symptoms were more frequently found in children with *CDC73* and *CaSR* mutations. For those children, serum calcium levels were higher compared with children with *AP2S1* and *MEN1* mutations (median (mmol/L): 3.3 and 3.0 vs 2.8 and 2.7 respectively; p=0.003). Serum PTH levels were significantly higher in *CDC73* children (median: 166.2 pg/mL) compared with *MEN1* (70.0 pg/mL), *CaSR* (39.5 pg/mL) and *AP2S1* (26.1 pg/mL) ones (p<0.004). Children diagnosed before 24 months of age were the most concerned by CaSR mutations and were also more asymptomatic than older children (51.6% vs 37.7%, p=0.015) with a lower PTH level (median (pg/mL) 36.0 vs 102.0, p<0.001). **Conclusion:** The main genetic etiology for infant under 24 months is CaSR mutation. For children above 2 years old, MEN1 and CaSR are the most common mutation found but also CDC73. Since many patients may be asymptomatic with high calcium serum levels, only the clinical presentation should guide the therapeutic management of hypercalcemia levels.

Keywords : Primary hyperparathyroidism, children, genotype, infant

