


Quand penser à une pathologie du Calcium Sensor Recepteur?



Marie-Astrid CHALLAN BELVAL
Séminaire de DES 23 juin 2011

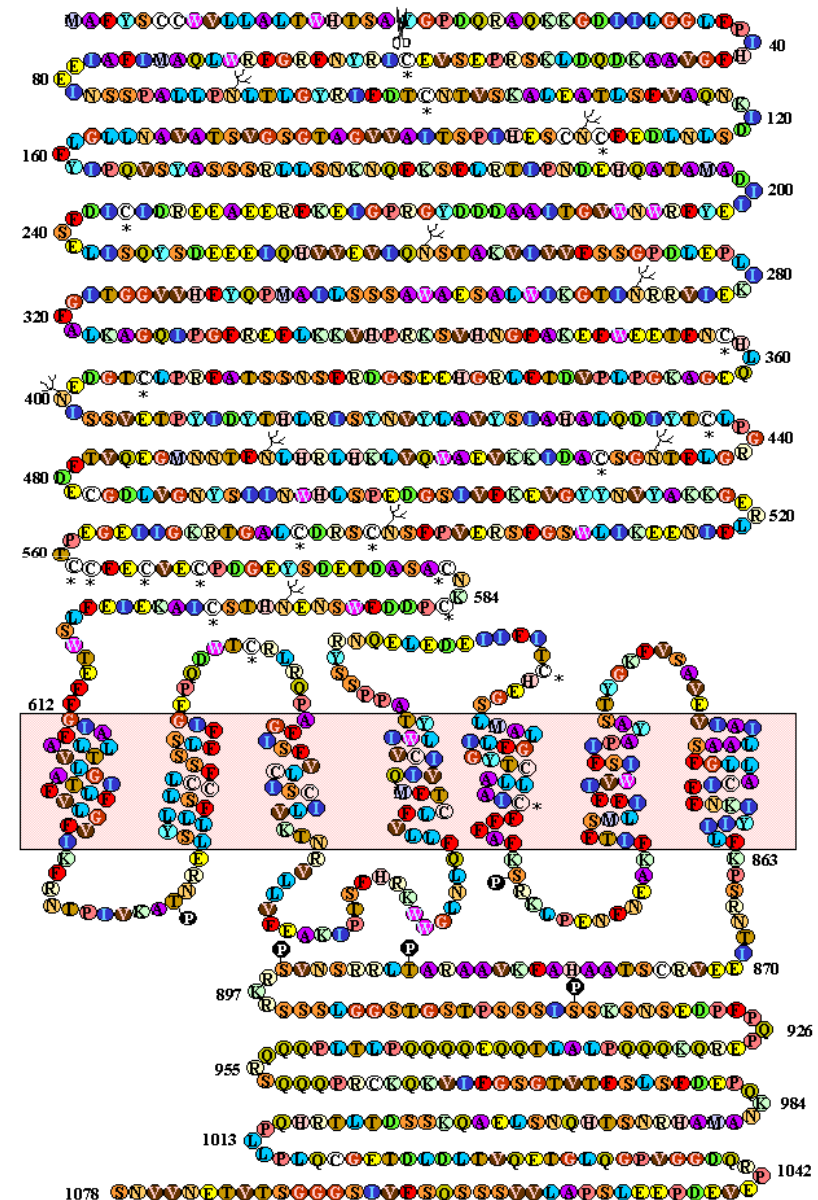
- 
-
- Le Calcium Sensor Recepteur
 - Implications en pathologie
 - Quand penser à une pathologie du CaSR?

1-Le Récepteur Sensible au Calcium



Structure

- Famille des Récepteurs couplés à une protéine G
- Protéine à 7 domaines transmembranaires
- Ligand inorganique



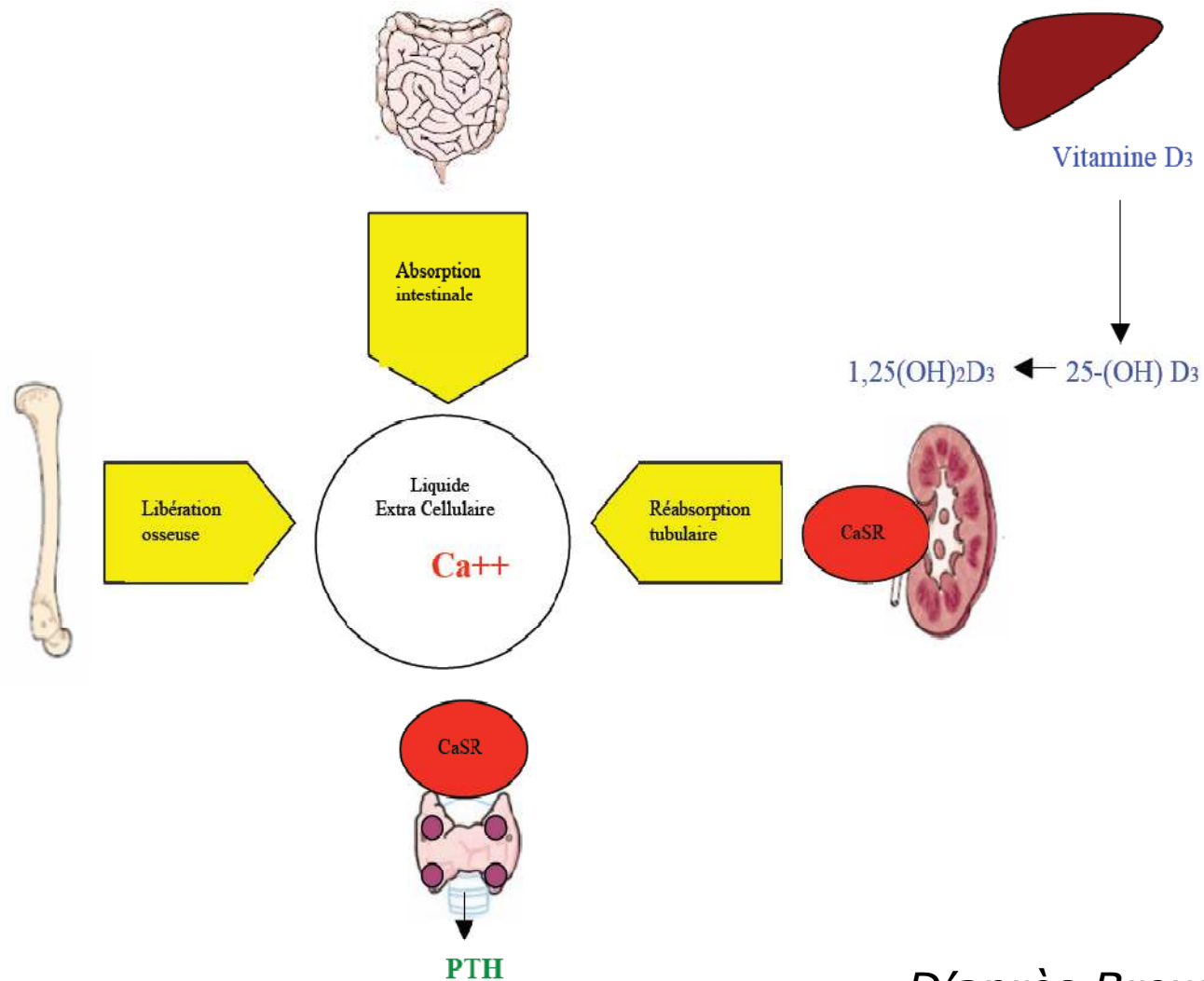
Localisations tissulaires

- Tissus participant à l'homéostasie calcique+++:
 - Cellules principales des parathyroïdes
 - C. thyroïdienne à calcitonine
 - C. tubulaires rénales
 - C. osseuses: Ostéoblastes, Oclastes

- Mais aussi:...

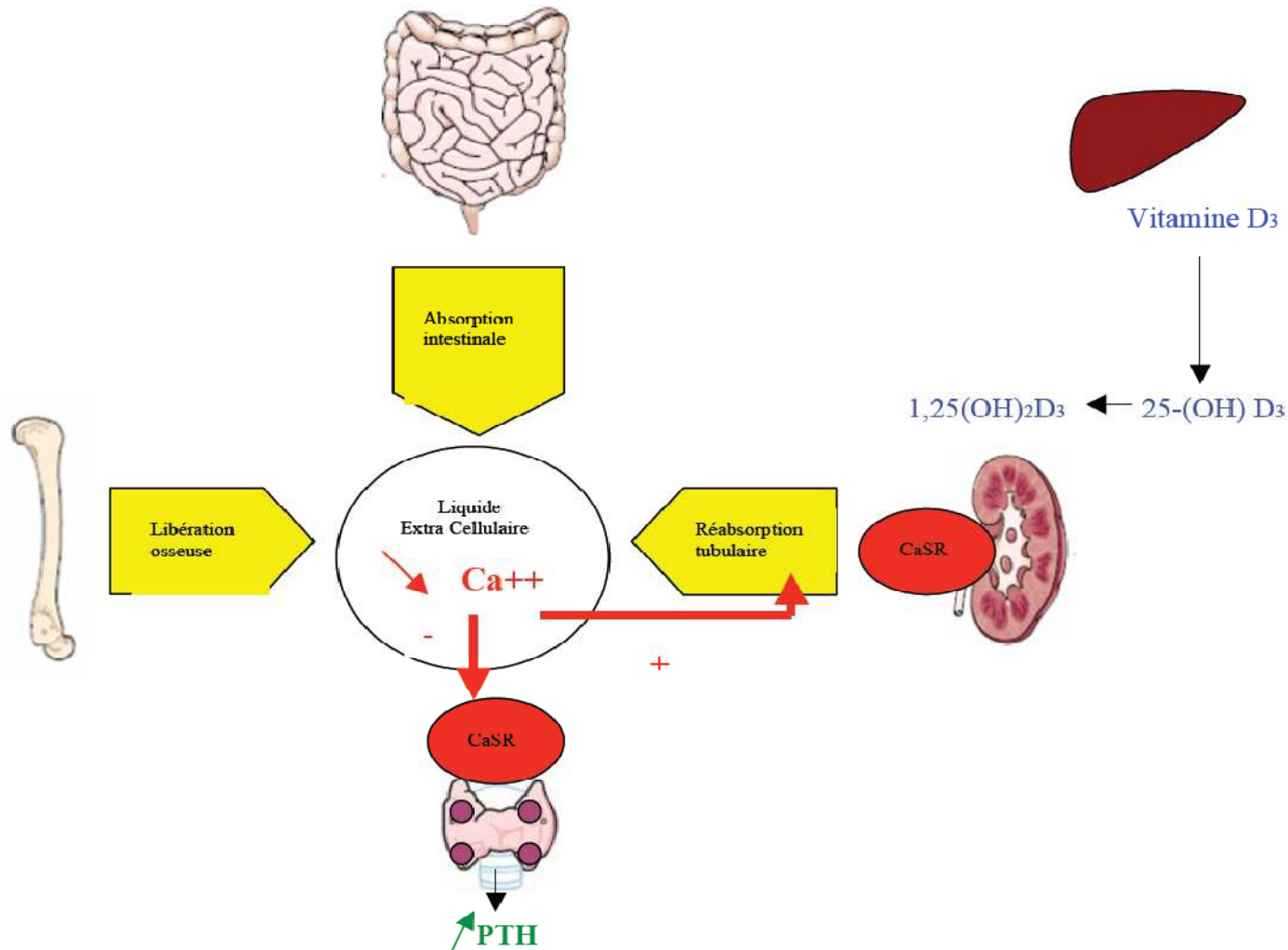
Monocytes circulants	Sécrétion de cytokines, prolifération
Os - Ostéoclastes - Ostéoblastes - Ostéocytes - Cellules de la moelle osseuse - Chondrocytes	Résorption osseuse Prolifération ? Chimiotactisme, prolifération
Cytotrophoblaste	Transport transplacentaire de calcium
Cellules rénales - Glomérules - Tube proximal - Branche large de l'anse de Henlé - Appareil juxtaglomérulaire - Tube collecteur	? Synthèse de calcitriol Régulation du transport d'eau Réabsorption de calcium Sécrétion de rénine Régulation de l'action de la vasopressine
Cellules gastro-intestinales - Cellules G - « Gobelets » - Grêle et côlon	Sécrétion de gastrine Prolifération Absorption et sécrétion ?
Pancréas - Cellules acinar - Cellules des canaux pancréatiques - Ilots de Langer Hans	Sécrétion du jus pancréatique Sécrétion de bicarbonate Stimule la sécrétion d'insuline
Kératinocytes	Prolifération
Fibroblastes	Prolifération et différenciation
Cellulaires mammaires	Prolifération, transport de calcium et formation de lait, régulation de la sécrétion de PTHrP
Cellules épithéliales de l'ovaire	Prolifération cellulaire
Hépatocytes	Sécrétion biliaire et transport de la bile
Système nerveux • Hypophyse • Hypothalamus • Terminaisons nerveuses • Neurones • Astrocytomes et méningiomes	Modulation de la sécrétion de l'hormone de croissance, prolifération et différenciation ?? Sécrétion des neurotransmetteurs ??? Activation des canaux potassiques
Œil	?
Cellules musculaires lisses des artères humaines	Régulation calcification artérielle
Cellules diverses	Communication entre les cellules

Rôle dans l'homéostasie calcique



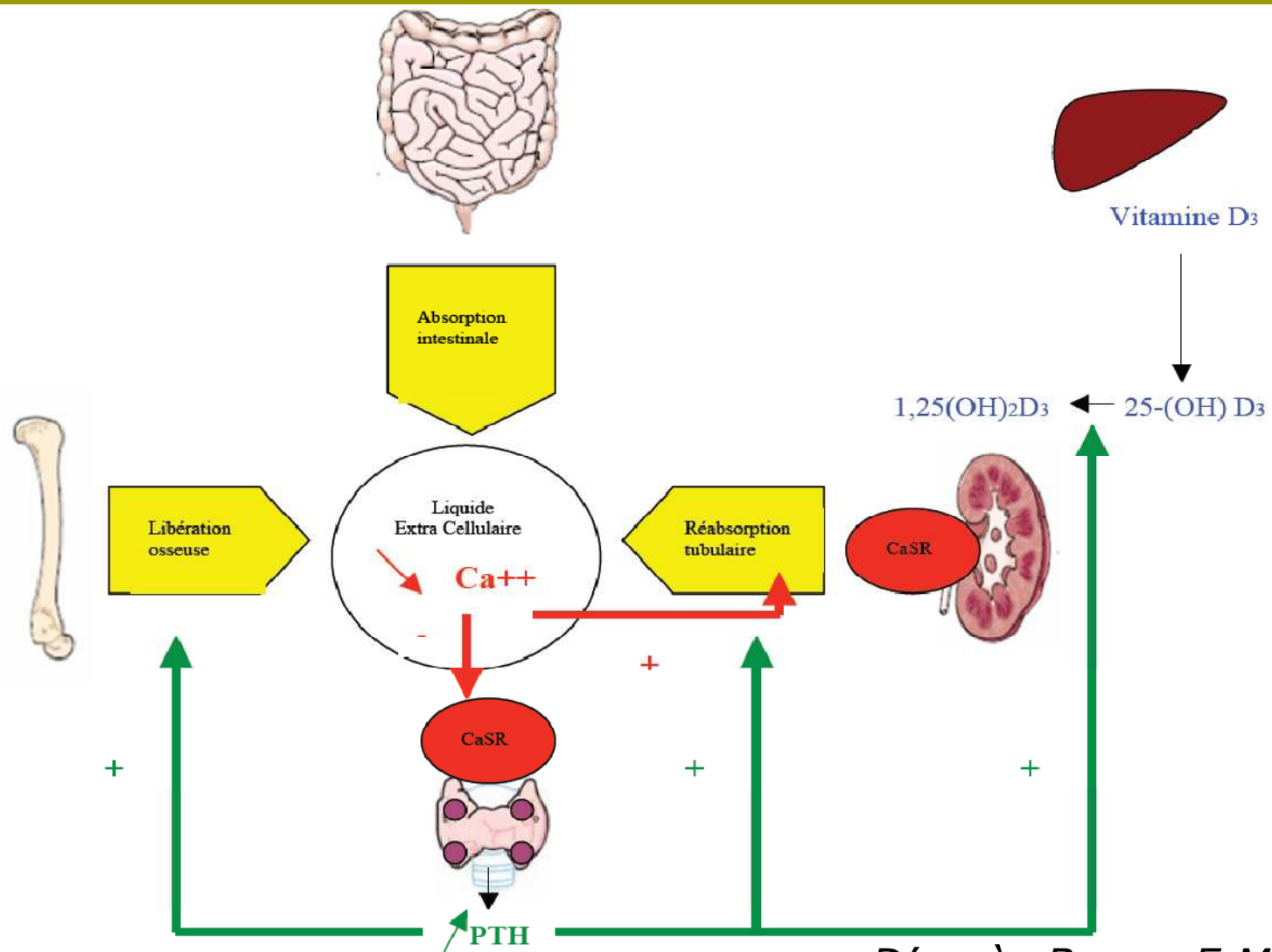
D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



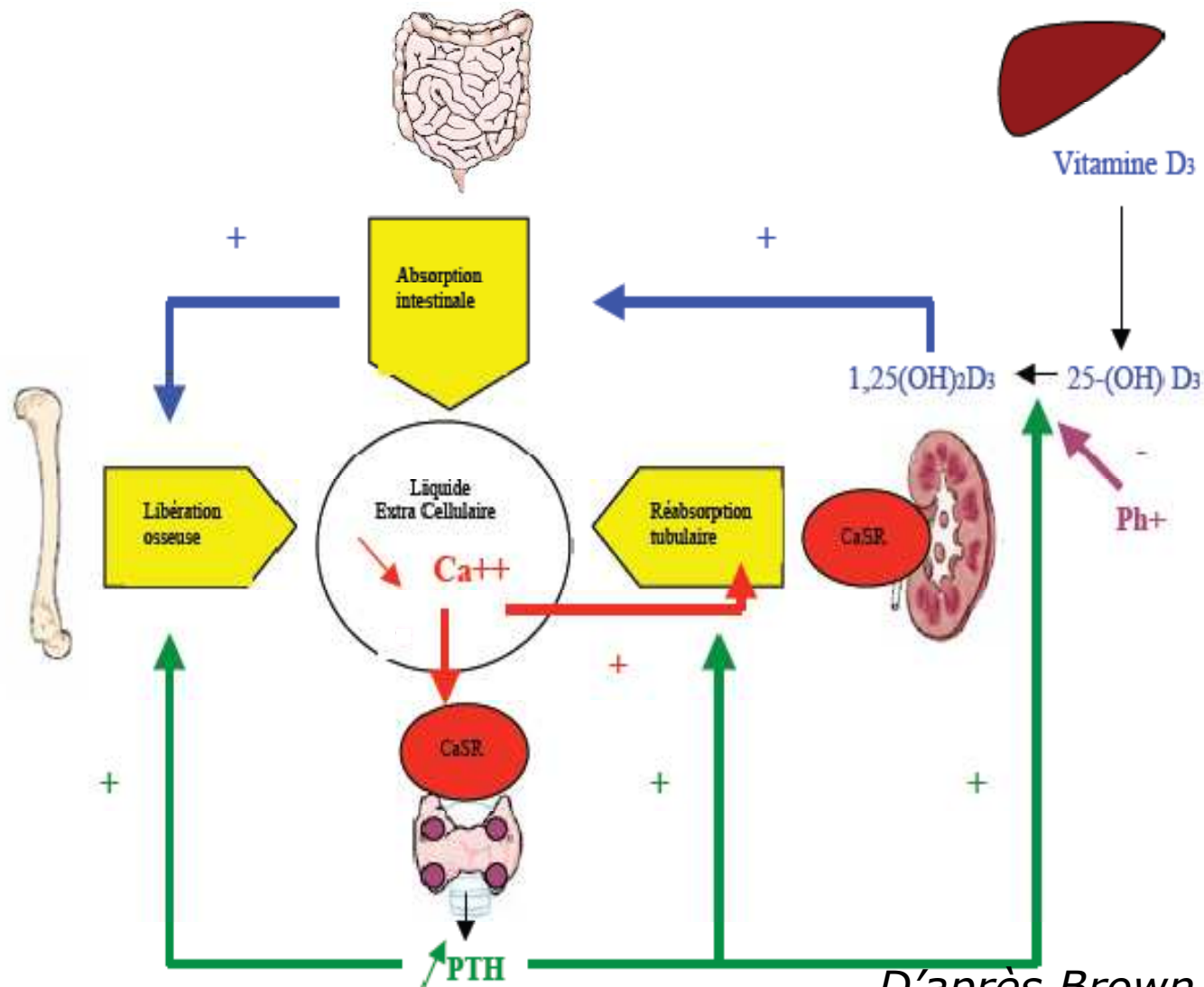
D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



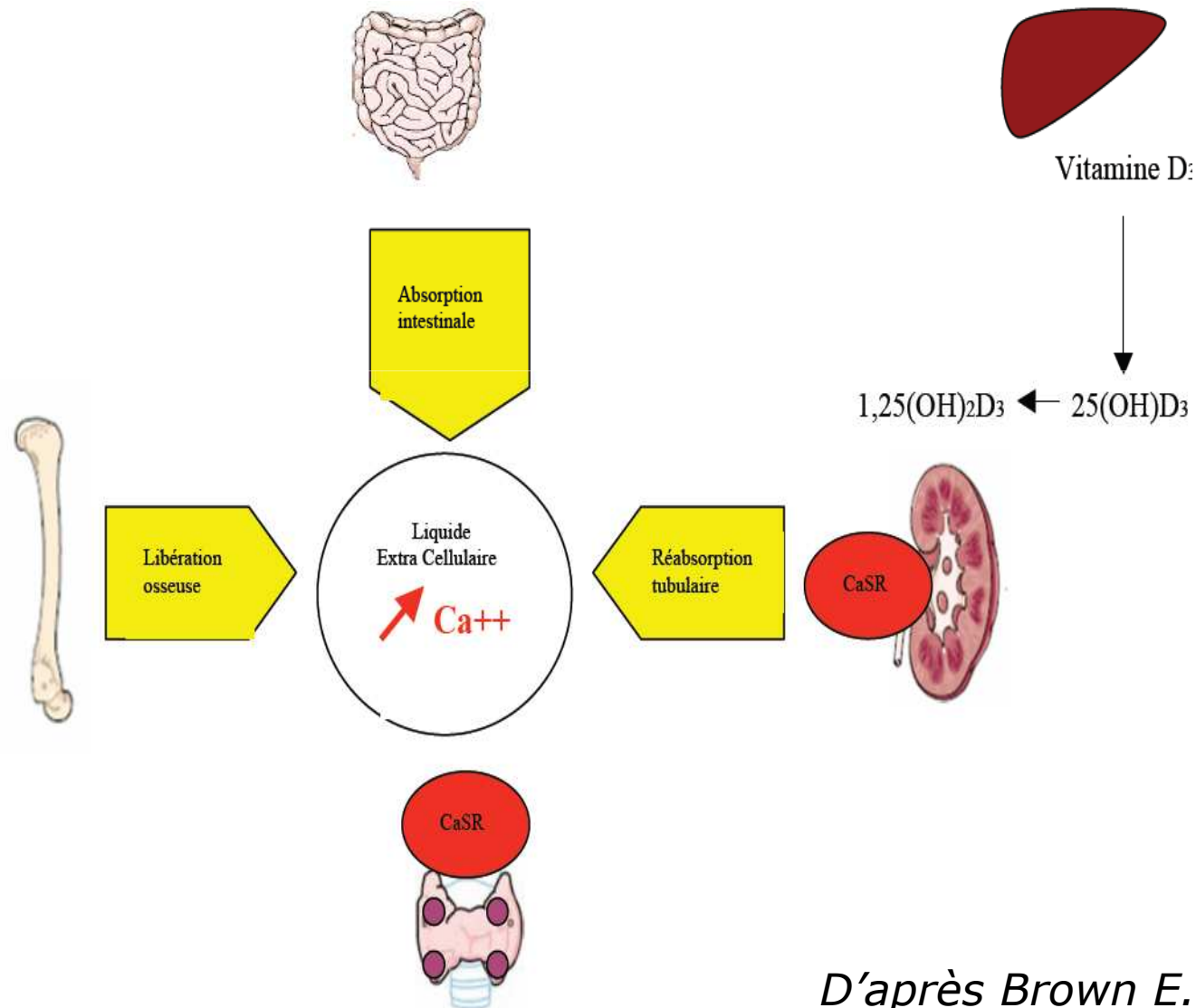
D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



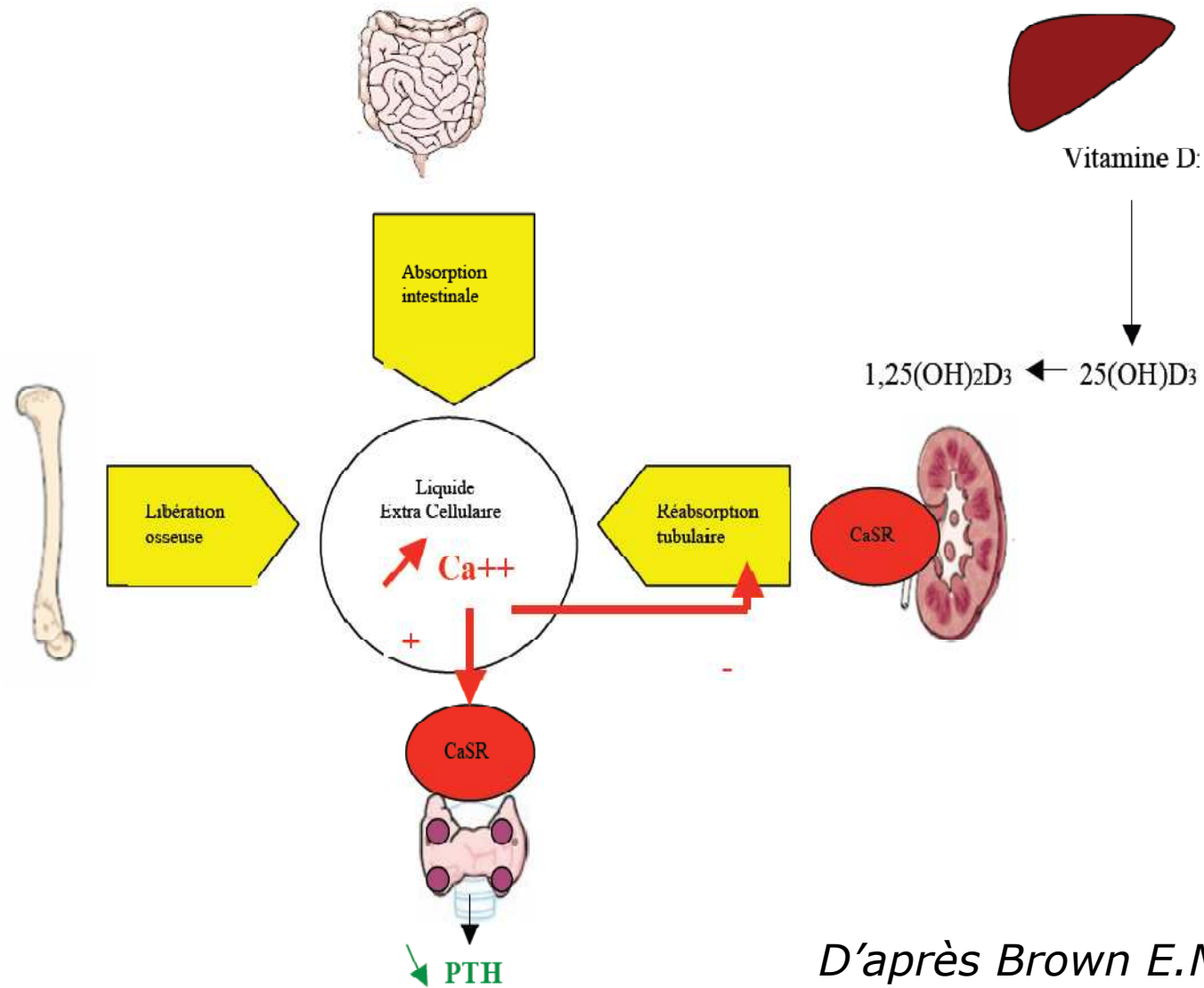
D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



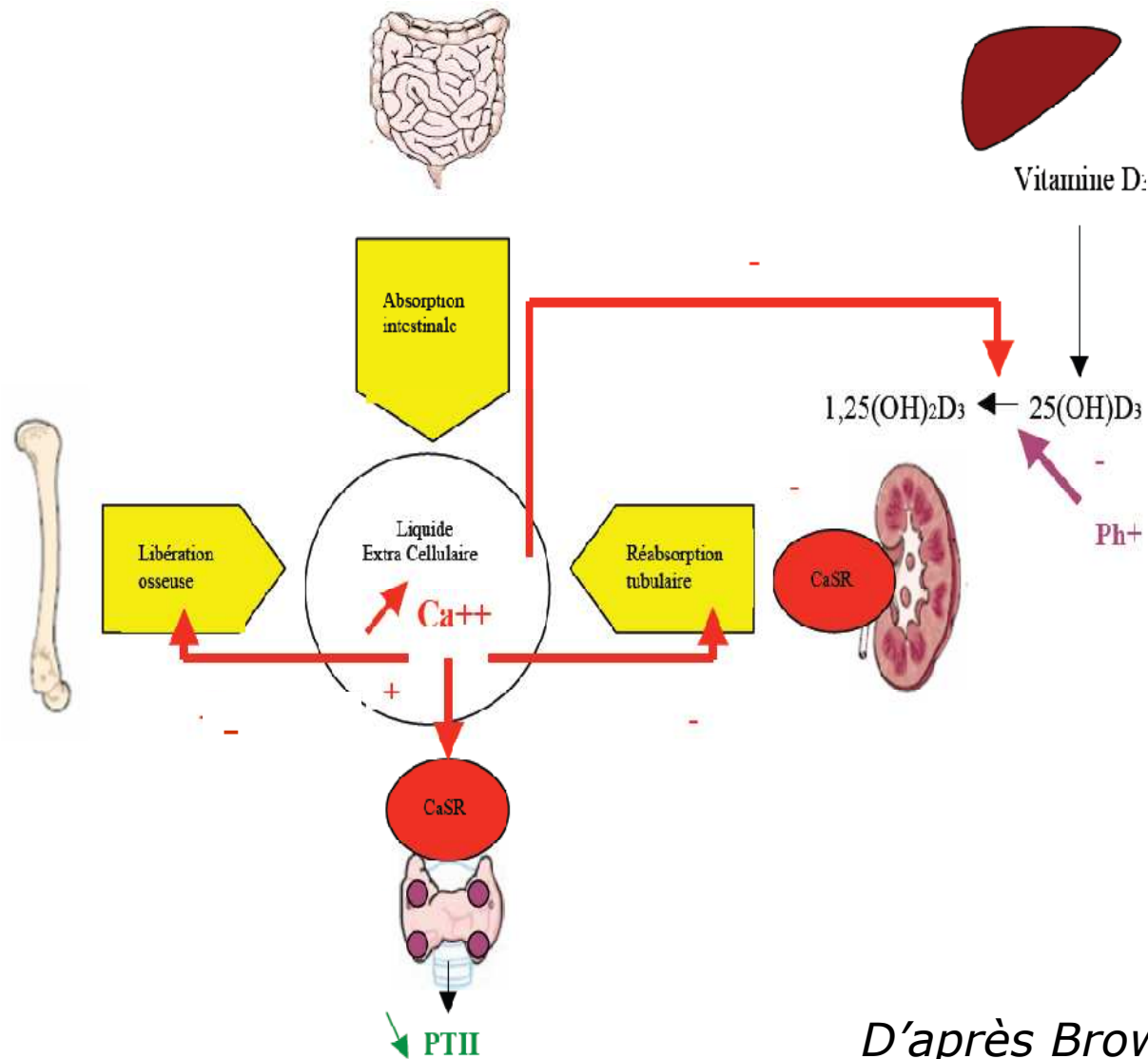
D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



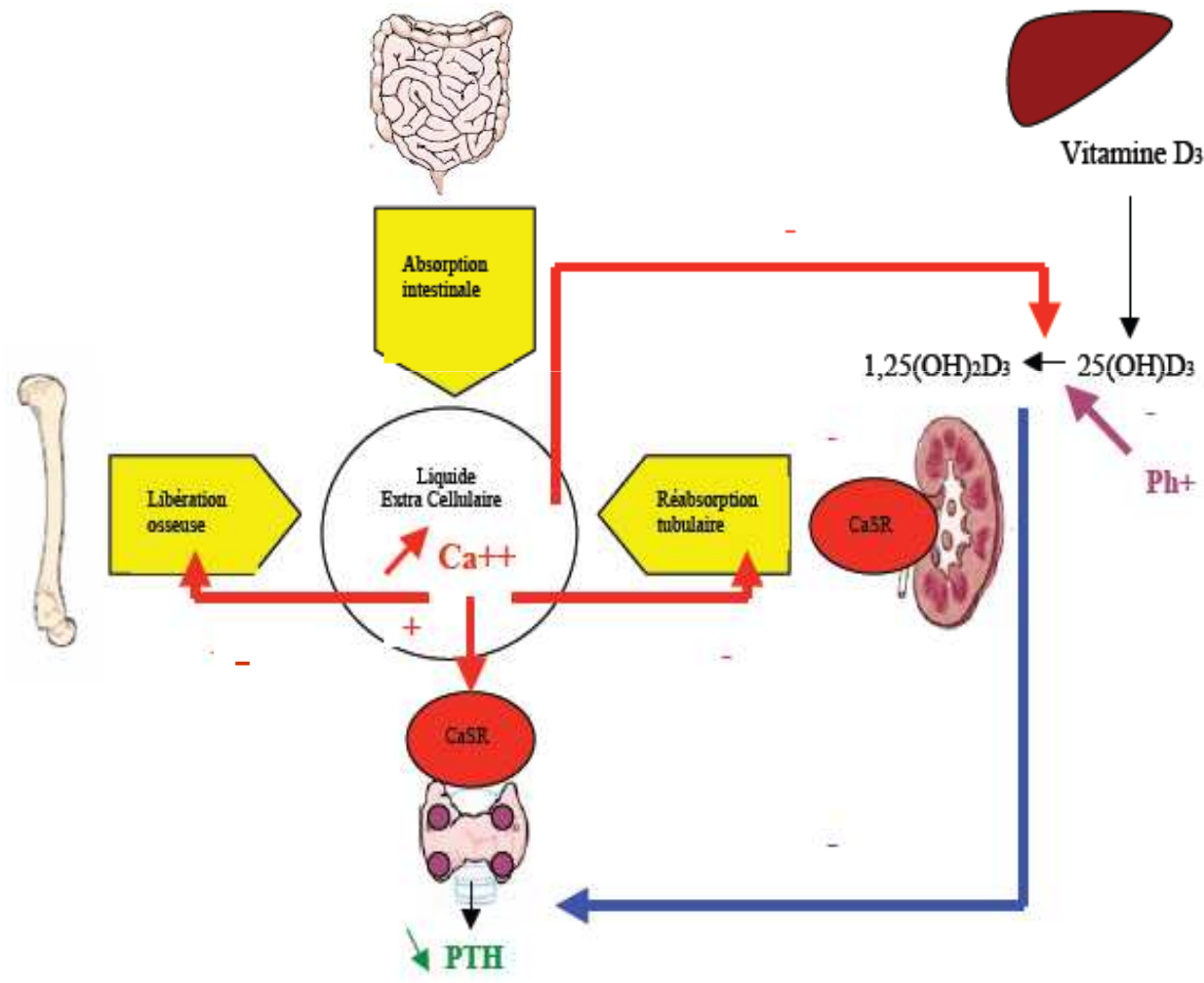
D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



D'après Brown E.M 2006

Rôle dans l'homéostasie calcique



D'après Brown E.M 2006

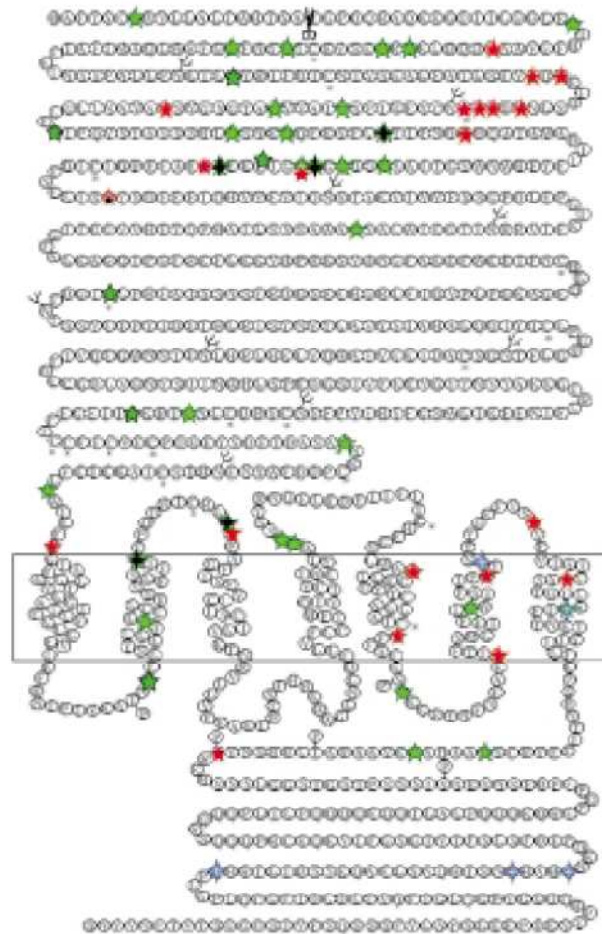
2- Implications en pathologie:



A- Pathologies congénitales: les mutations du gène du CaSR

- 1995: clonage du gène du CaSR
 - > Mise en évidence de mutations
 - > Identification de causes d'hyperparathyroïdie familiale/hypocalcémie autosomique dominante
- 2 types de transmission:
 - Autosomique Dominante +++
 - Autosomique récessif: rare

259 mutations
décrites



les mutations du gène du CaSR

5 grands tableaux clinico-biologiques

Mutations inactivatrices:

- ❑ L'hypercalcémie hypocalciurique familiale
- ❑ L'hyperparathyroïdie néonatale sévère

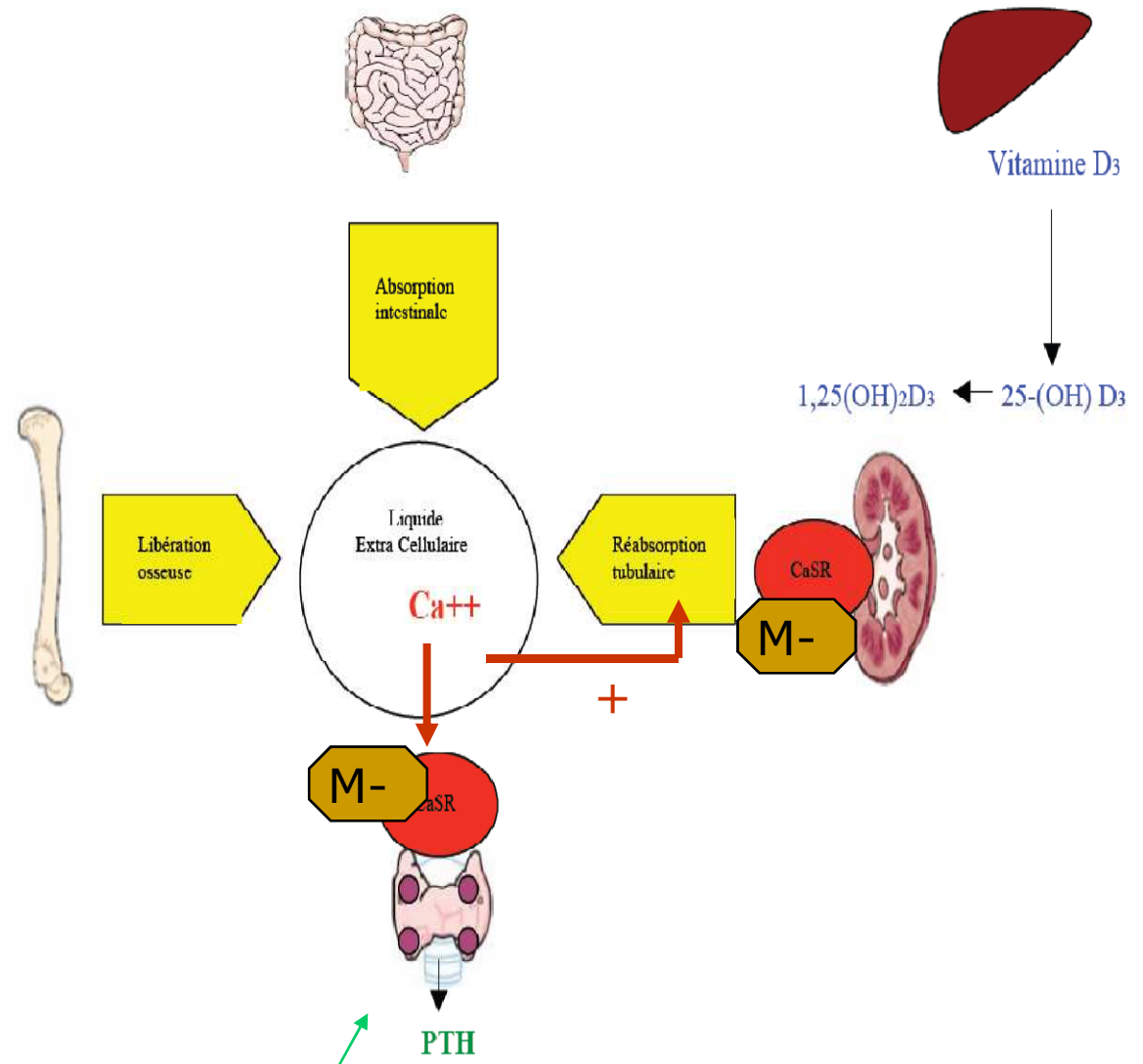
Mutations activatrices:

- ❑ L'hypocalcémie hypercalciurique autosomique dominante
- ❑ L'hypoparathyroïdie sporadique
- ❑ Le tableau bartter-like associé à une mutation activatrice du CaSR

Les Mutations Inactivatrices

Mutation inactivatrice:

>> Hypercalcémie
hypocalciurique



les mutations du gène du CaSR

Mutations inactivatrices:

- ❑ L'hypercalcémie hypocalciurique familiale
- ❑ L'hyperparathyroïdie néonatale sévère

L'hypercalcémie hypocalciurique familiale ou hypercalcémie bénigne familiale

- Découverte fortuite
- Hypercalcémie modérée avec PTH inadaptée ET hypocalciurie relative
- Classiquement asymptomatique et sans complications
- >>> TTT: surveillance
- Génétique:
 - Mutation à l'état hétérozygote du gène du CaSR.
 - Pas de mutation du gène du CaSR retrouvé dans 50-65% des cas: mais mutation en 19P ou 19Q dont protéine non identifiée

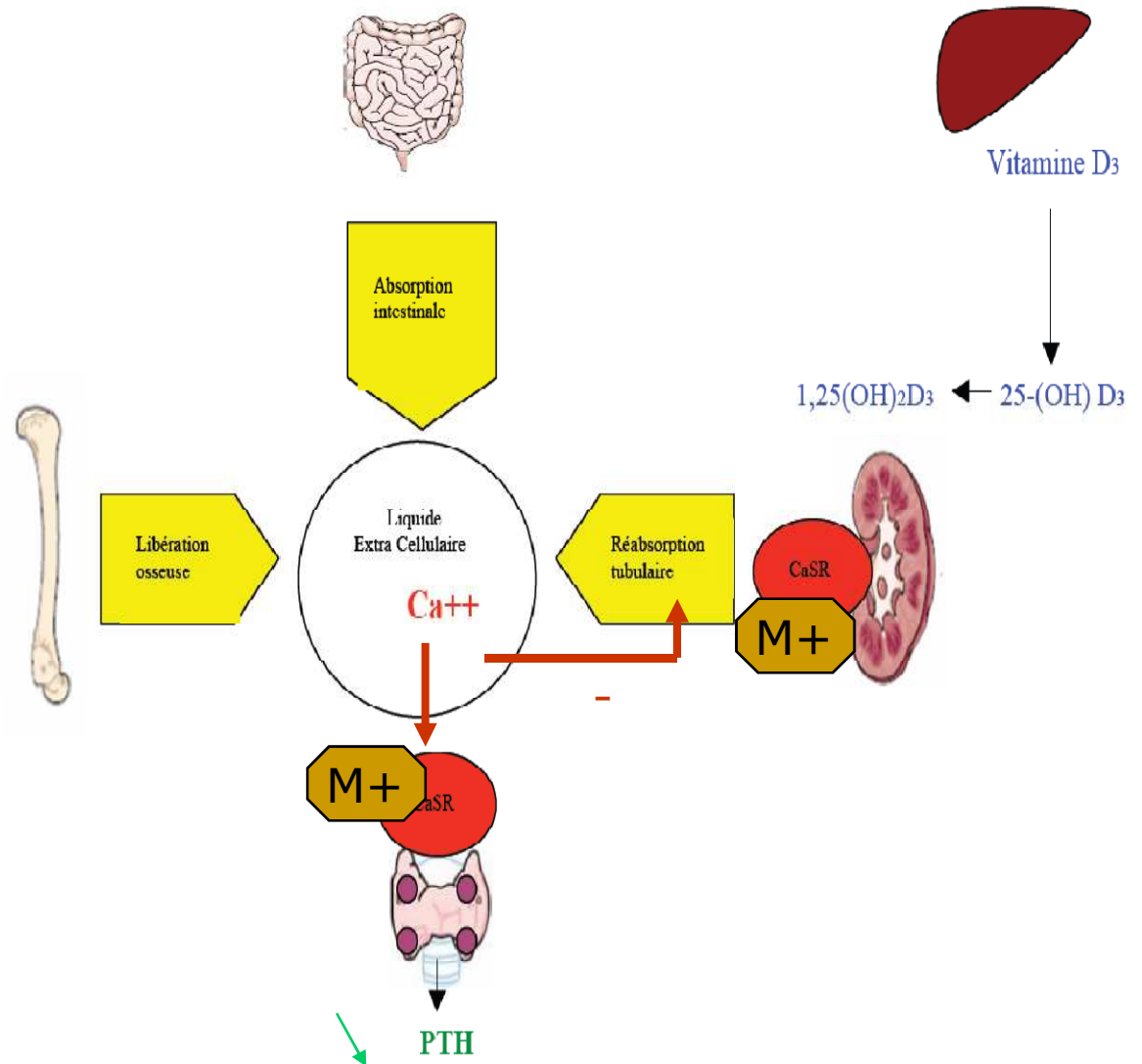
L'hyperparathyroïdie néonatale sévère:

- Mutation à l'état homozygote du gène du CaSR. Révélation néonatale par hypercalcémie aiguë sévère
- Calcémie et PTH très élevées
- Retentissement osseux
- Ttt: parathyroïdectomie totale

Les mutations activatrices:

Mutation Mutation activatrice:

>> Hypocalcémie hypercalciurique



les mutations du gène du CaSR

Mutations activatrices:

- ❑ L'hypocalcémie hypercalciurique autosomique dominante
- ❑ L'hypoparathyroïdie sporadique
- ❑ Le tableau bartter-like associé à une mutation activatrice du CaSR

L'hypocalcémie hypercalciurique autosomique dominante:

- Hypocalcémie avec PTH et calciurie normales, inadaptées
- Symptomatologie très variable F° de l'hypocalcémie: tétanie/convulsions néonatale >> découverte fortuite chez le sujet agé
- Génétique:
 - Le statut homozygote de la mutation ne majore pas la symptomatologie
 - La mutation peut-être sporadique

B- Effets secondaires du lithium

- Action « cahotropique » du lithium au niveau du CaSR
 - >> perturbation de la transduction du signal
 - >> Donc diminue l'action du Calcium sur le CaSR
 - >> Hypercalcémie avec PTH et calciurie inadaptée

- Induit le + souvent une hyperplasie réactionnelle des cellules parathyroïdienne, voir un adénome parathyroïdien.

C- Les anticorps anti-CaSR

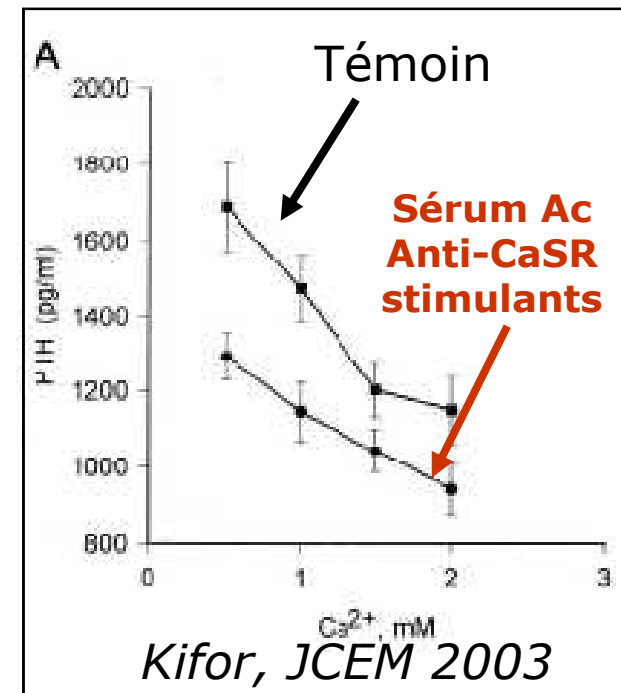
- Prévalence des Anticorps anti-CaSR dans les MAI parathyroïdiennes: variable selon la tk de détection++
- Tk de l'immunotransfert sur Lyon-Sud (N.Fabien):
 - Se de 29% dans l'hypoparathyroïdie auto-immune (*MayerA, JCEM 2004*)
 - Mauvaise spécificité.

Pathogénicité

- Effet cytotoxique des Ac anti-parathyroïde (*Brandi 1986*)
- Effet bloquant ou stimulant des Anticorps par modulation allostérique du CaSR

Technique de dosage de l'Activité biologique des Ac anti-CaSR in vitro:

Non disponibles en routine



3- Et donc... Quand penser à
une pathologie du Calcium
Sensor Recepteur?





Devant une hypercalcémie...

Devant une hypercalcémie...

HYPERCALCEMIE

PTH –dépendante:

PTH inadaptée haute ou N

-Hyperparathyroïdie primaire

-Pathologie inhibitrice du CaSR:

Hypercalcémie hypocalciurique familiale++

Lithium

PTH- indépendante:

PTH adaptée basse

-Métastases osseuses

-PTH rp

-Granulomatose

-Intoxication à la vitamine D

-Apports Ca++

-Thiazidiques

-Immobilisation

-Hyperthyroïdie

Donc...Diagnostic différentiel d'une hyperparathyroïdie primaire ...

CAR:

Hypercalcémie PTH dépendante

MAIS:

- ❑ Hypercalcémie MODEREE
- ❑ HYPOCALCIURIE =Calciurie inadaptée
- ❑ Hypermagnesemie
- ❑ Pas de complications (classiquement...)
- ❑ Contexte familiale, Traitement par Lithium, terrain auto-immun
- ❑ Échec de la chirurgie!

Devant une hypocalcémie:

Devant une hypocalcémie:

HYPOCALCEMIE

```
graph TD; A[HYPOCALCEMIE] --> B[PTH basse]; A --> C[PTH normale]; A --> D[PTH haute];
```

PTH basse

-Hypoparathyroidie:
Post-chirurgicale,
Congénitale, Auto-
immune

-Pathologie
activatrice du CaSR:

PTH normale

-Pathologie
activatrice du
CaSR:
Hypocalcémie
familiale dominante
Hypocalcémie
hypercalcurique
sporadique

PTH haute

- Pseudo-
hypoparathyroidie
- Hyperparathyroidie
secondaire: IRC,
déficit en vitamine
D, rachitisme
vitamino-résistant...

Diagnostic différentiel d'une hypoparathyroïdie...

MAIS:

- PTH normale
- HYPERcalciurie
- Contexte familial, mais pas toujours

Hors-sujet...



Le CaSR: Cible thérapeutique

□ Calcimimétiques

- Activateurs allostériques: \downarrow PTH
- Cinacalcet
- AMM:

Hyperparathyroïdie

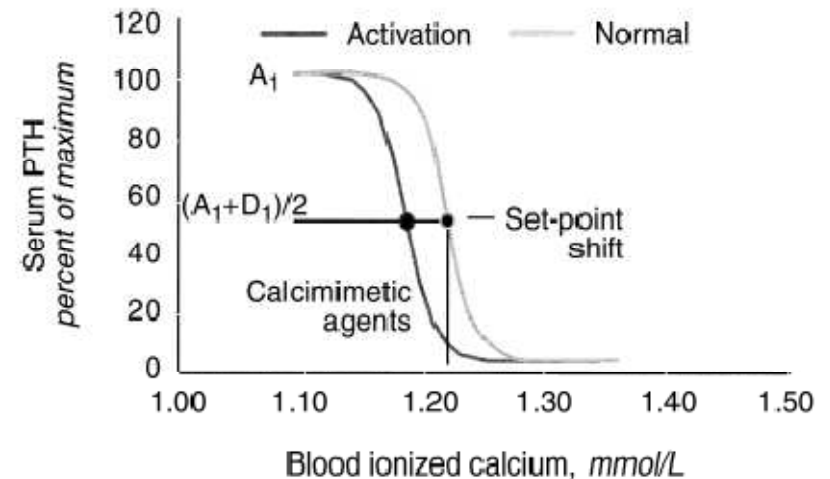
Ilaire à une insuffisance rénale chronique

Ilaire avec CI à la chirurgie,

Carcinome parathyroïdien

□ Calcilytiques

- Inhibiteurs allostériques: \uparrow PTH
- A l'étude pour le traitement de l'ostéoporose



Block G.A, Kidney Int Suppl, novembre 2003