



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **iPPSD, les pathologies de l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP**

(anciennement pseudohypoparathyroïdies et maladies associées)

Texte du PNDS

**Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) de la filière OSCAR**

**CRMR du métabolisme du Calcium et du Phosphate**

**Novembre 2022**

## SOMMAIRE

Synthèse au médecin traitant .....	4
Liste des abréviations .....	6
1. Introduction .....	7
2. Objectifs du PNDS .....	8
3. Diagnostic et évaluation initiale .....	9
3.1. Objectifs : .....	9
3.2. Professionnels impliqués .....	9
3.3. Diagnostic clinique .....	9
3.3.1. Classification .....	9
3.3.2. Démarche diagnostique clinique .....	12
3.3.3. Diagnostics différentiels .....	19
3.4. Diagnostic biologique .....	22
3.4.1. Hypocalcémie .....	22
3.4.2. Hyperphosphatémie .....	22
3.4.3. Hyperparathormonémie .....	22
3.4.4. Bilan thyroïdien .....	23
3.5. Diagnostic moléculaire .....	23
3.5.1. Le locus <i>GNAS</i> .....	23
3.5.2. Analyses moléculaires .....	24
3.5.3. Conseil génétique .....	25
3.6. Diagnostic radiologique .....	26
3.6.1. Signes radiologiques de l'iPPSD2 .....	27
3.6.2. Ossifications ectopiques .....	28
3.6.3. Signes radiologiques de l'iPPSD4 et 5 (acrodysostoses) .....	28
4. Traitement .....	29
4.1. Objectifs .....	29
4.2. Professionnels impliqués .....	29
4.3. Traitement chez l'enfant .....	29
4.3.1. Traitement de la résistance à la PTH .....	29
4.3.2. Traitement de la résistance à la TSH .....	30
4.3.3. Traitement du retard de croissance et des déficits en GH .....	30
4.3.4. Traitement de l'altération des fonctions gonadiques .....	30
4.3.5. Prise en charge de l'obésité .....	31
4.3.6. Prise en charge gastro-entérologique .....	31
4.3.7. Prise en charge des ossifications ectopiques .....	31
4.3.8. Prise en charge neurochirurgicale .....	32
4.3.9. Prise en charge buccodentaire .....	32

4.3.10. Prise en charge neurocognitive / psychologique .....	32
4.3.11. Prise en charge ophtalmologique .....	32
4.3.12. Prise en charge ORL .....	33
4.4. Traitement chez l'adulte .....	33
4.4.1. Traitement de la résistance à la PTH.....	33
4.4.2. Traitement de la résistance à la TSH.....	34
4.4.3. Traitement du déficit en GH .....	34
4.4.4. Fonction gonadique, fertilité, ménopause .....	34
4.4.5. Prise en charge de l'obésité et de ses complications .....	34
4.4.6. Prise en charge des ossifications ectopiques .....	35
4.4.7. Prise en charge neurocognitive / psychologique .....	35
5. Surveillance .....	36
5.1. Objectifs .....	36
5.2. Professionnels impliqués .....	36
5.3. Surveillance biochimique du traitement de la résistance à la PTH.....	36
5.4. Croissance et puberté.....	37
5.5. Suivi du poids et de l'obésité .....	37
5.6. Ossifications.....	38
5.7. Grossesse.....	38
5.8. Dents.....	39
5.9. Suivi ORL / Ophtalmologique.....	39
5.10. Développement intellectuel et psychologique.....	40
5.11. Surveillance neurochirurgicale, risque de craniosténose.....	40
5.12. Surveillance de l'ostéoporose .....	40
5.13. Suivi social .....	40
5.13.1. Associations de patients .....	40
5.13.2. Prise en charge ALD.....	41
5.13.3. Projet d'Accueil Individualisé (PAI) .....	41
5.13.4. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).....	41
6. Conclusion.....	42
Annexe 1 : Normes des valeurs du métabolisme phospho-calcique selon l'âge.....	43
Annexe 2 : Calcul du TRP et TmP/GFR.....	44
Annexe 3 : Démarche de diagnostic moléculaire .....	44
Annexe 4 : Liste des laboratoires de génétique spécialisés qui proposent un panel de gènes permettant le diagnostic des différentes formes d'iPPSD .....	45
Annexe 5 : Coordonnées de l'association K20.....	46
Annexe 6 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS .....	46
Annexe 7 : Argumentaire.....	47

## Synthèse au médecin traitant

Les iPPSD (*Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders*) sont des pathologies due à l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP/Gs $\alpha$ /AMPc/PKA, anciennement appelées les pseudohypoparathyroïdies et maladies associées. Ce sont des pathologies rares. Leur prévalence exacte est méconnue, mais varie entre 0,34 et 1,1 pour 100 000 habitants selon les études.

Le terme de « pseudohypoparathyroïdie » doit maintenant être évité car il ne permet pas d'inclure l'ensemble des patients et ne permet pas de prédire le diagnostic moléculaire. Récemment un groupe Européen d'experts, les sociétés savantes et les réseaux européens de centres de référence, ont effectué un examen approfondi de la littérature et ont proposé une nouvelle nomenclature pour décrire les troubles liés aux anomalies de la voie de signalisation de la PTH/PTHrP/Gs $\alpha$ /AMPc/PKA, visant à regrouper les différentes maladies sous une dénomination commune. Le terme « pathologies de l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP » (iPPSD pour *Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders*) a ainsi été choisi pour désigner ce groupe de pathologies.

**Le Tableau 1** reprend les correspondances entre les anciennes dénominations et la nouvelle classification.

**Tableau 1** : correspondances anciennes dénominations et la nouvelle classification, utilisée à travers ce PNDS.

Chondrodysplasie de Blomstrand, maladie d'Eiken	iPPSD1
PHP1A, PHP1C, PPHP, OHA, HOP	iPPSD2
PHP1B	iPPSD3
Acrodysostose de type 1	iPPSD4
Acrodysostose de type 2	iPPSD5
Brachydactylie avec HTA	iPPSD6

Ce spectre de pathologies est vaste et se caractérise par une présentation clinique variable dont les atteintes peuvent être peu spécifiques ou concerner plusieurs organes (résistance à la PTH, ou résistance à d'autres hormones, brachydactylie, obésité précoce, anomalies dentaires, ossifications ectopiques, trouble du neurodéveloppement etc...). Le diagnostic d'iPPSD repose sur l'association de critères majeurs et mineurs résumés dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2** : Critères diagnostiques d'iPPSD

Critères majeurs	Critères mineurs
1. Résistance à la PTH 2. Ossifications ectopiques 3. Brachydactylie de Type E (affectant le 4 <sup>ème</sup> rayon) *  *Associé à 2 critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résistance à la TSH</li> <li>• Autres résistances hormonales (calcitonine, GHRH, gonadotrophines)</li> <li>• Atteinte cognitive ou motrice</li> <li>• Retard de croissance intra-utérin et/ou post-natal</li> <li>• Obésité / surpoids</li> <li>• Ensellure nasale aplatie, hypoplasie maxillaire et/ou faciès rond</li> <li>• Craniosténose</li> <li>• Anomalies dentaires à type d'ankylose dentaire, oligodontie</li> <li>• Histoire familiale</li> </ul>
Certains signes atypiques sont parfois présents : perte auditive, malformation de Chiari, cataracte, apnées obstructives du sommeil, otites, asthme	

Ces pathologies nécessitent une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte, du fait de la variété des manifestations cliniques. La reconnaissance rapide des signes en faveur des iPPSD permet un diagnostic précoce (dimension clinique, moléculaire, radiologique) et une prise en charge ciblée au sein des centres de référence de proximité, mettant en relation les différentes spécialités concernées.

Le traitement chez l'enfant et l'adulte implique le traitement de la résistance à la PTH et aux autres hormones, une prise en charge de l'obésité et des troubles neurocognitifs, ainsi qu'une surveillance systématique des complications.

Cette prise en charge est souvent orchestrée par le spécialiste expert du centre de compétence ou de référence, mais concerne toutes les spécialités impliquées par un symptôme révélateur ou associé de la maladie, ou sa surveillance pour obtenir une coordination efficace de tous les professionnels de santé. En cas de projet de grossesse, un conseil génétique préconceptionnel est nécessaire.

## Contacts utiles

Pour trouver un professionnel de santé du centre de référence des pathologies rares des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, se référer au site internet de la **filière OSCAR** : <https://www.filiere-oscar.fr/>

**Orphanet** : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR)

**Association de patients** - Association K20 : <https://www.associationk20.com/>

## Liste des abréviations

AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
CRMRR	Centre de référence maladies rares
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMR	Differentially methylated region
DS	Déviation standard
GH	Growth Hormon
GHRH	Growth Hormon releasing Hormon
GNAS	Guanine Nucleotide binding protein Alpha Stimulating activity polypeptide
Gs $\alpha$	Sous-unité $\alpha$ de la protéine G
HGPO	Hyperglycémie provoquée per os
HOP	Hétéroplasie osseuse progressive
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
iPPSD	Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MOC	Maladies osseuses constitutionnelles
NGS	Next generation sequencing
OHA	Ostéodystrophie héréditaire d'Albright
PAI	Projet d'accueil individualisé
PAL	Phosphatases alcalines
PHP1A	Pseudohypoparathyroïdie type 1A
PHP1B	Pseudohypoparathyroïdie type 1B
PHP1C	Pseudohypoparathyroïdie type 1C
PKA	Protéine Kinase A
PPHP	Pseudo Pseudohypoparathyroïdie
PTH	Parathormone
PTHrP	Parathyroid Hormon related protein
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	Reflux gastro-oesophagien
SAS	Syndrome d'apnées du sommeil
T3L	Tri-iodothyronine libre
T4L	Thyroxine libre
TmPi	Transport rénal maximal
TRP	Tubular reabsorption of phosphate
TSH	Thyroid stimulating hormone

## 1. Introduction

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a pour but d'expliciter pour les professionnels de santé la stratégie diagnostique, la prise en charge et le parcours de soins des patients présentant une des pathologies due à l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP, anciennement appelées les **pseudohypoparathyroïdies et maladies associées** (notamment l'acrodysostose).

Récemment un groupe Européen d'experts, les sociétés savantes et les réseaux européens de centres de référence, ont effectué un examen approfondi de la littérature et ont proposé une nouvelle nomenclature pour décrire les troubles liés aux anomalies de la voie de signalisation de la PTH/PTHrP/Gs $\alpha$ /AMPc/PKA, visant à regrouper les différentes maladies sous une dénomination commune. Le terme « **pathologies de l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP** » (iPPSD pour *Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders*) a été choisi pour désigner ce groupe de pathologies. Le terme de « pseudohypoparathyroïdie » doit être évité car il ne permet pas d'inclure l'ensemble des patients et ne permet pas de prédire le diagnostic moléculaire. Nous faisons le choix d'utiliser la nouvelle nomenclature « iPPSD » à travers ce document (pour les correspondances entre les anciennes dénominations et la nouvelle classification cf. [Table 1](#)).

Les iPPSD sont des pathologies rares. Leur prévalence exacte est méconnue, mais varie entre 0,34 et 1,1 pour 100 000 habitants selon les études. Ce spectre de pathologies est vaste et se caractérise par une présentation clinique variable dont les atteintes peuvent être peu spécifiques ou concerner plusieurs organes (résistance à la PTH, ou résistance à d'autres hormones, brachydactylie, obésité précoce, anomalies dentaires, ossifications ectopiques, trouble du neurodéveloppement etc...).

Ces pathologies nécessitent une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte, du fait de la variété des manifestations cliniques. La reconnaissance rapide des signes en faveur des iPPSD permet un diagnostic précoce et une prise en charge ciblée, mettant en relation les différentes spécialités concernées pour une prise en charge multidisciplinaire et globale, adaptée à chaque patient, au sein des centres de référence de proximité.

## 2. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce PNDS est de présenter aux professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'iPPSD. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces maladies rares sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec les médecins spécialistes et les différents acteurs de santé.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le PNDS décrit la prise en charge habituelle d'un patient atteint d'une forme d'iPPSD. Il devra être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

## 3. Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1. Objectifs

- Évoquer la maladie le plus précocement possible
- Confirmer le diagnostic
- Organiser le bilan initial
- Évaluer les retentissements de la maladie

### 3.2. Professionnels impliqués

Une approche multidisciplinaire est nécessaire, vu les multiples aspects (clinique, biologique, radiologique et génétique) des iPPSD. Il est néanmoins important d'assurer **une coordination efficace des différentes spécialités** impliquées. Les spécialistes impliqués dans le diagnostic sont les :

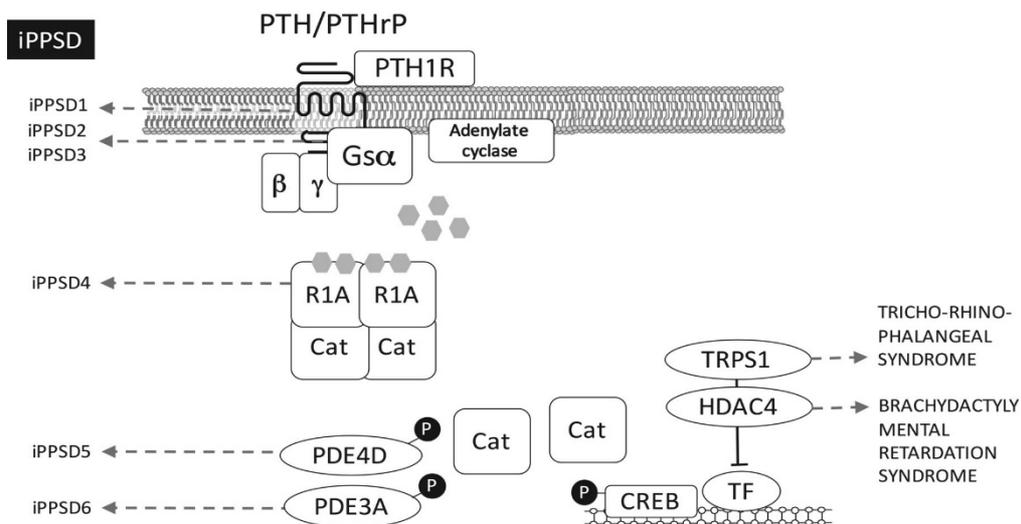
- pédiatres
- médecins généralistes
- endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- néphrologues et pédiatres néphrologues
- médecins urgentistes confrontés à un symptôme révélateur de la maladie
- chirurgiens (en particulier orthopédistes, neurochirurgiens)
- médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, ORL, ophtalmologistes, dentistes, stomatologistes etc.)
- radiologues et radiologues pédiatres
- biologistes
- généticiens
- psychologues, neuropsychologues, diététiciens.

### 3.3. Diagnostic clinique

La présentation clinique des iPPSD varie beaucoup et comprend des signes peu spécifiques. Les atteintes de plusieurs organes se chevauchent entre les différents types de pathologies, ce qui contribue à retarder le diagnostic. De plus, les manifestations cliniques peuvent évoluer en fonction de l'âge du patient. La reconnaissance rapide des signes peut être difficile du fait de cette variabilité clinique. Il est pourtant important de réaliser un diagnostic précoce et d'organiser une prise en charge appropriée de ces maladies rares, dont le point de départ est un défaut de signalisation en aval des récepteurs couplés aux protéines G (**Figure 1**).

#### 3.3.1. Classification

Il est possible de distinguer plusieurs types d'iPPSD en fonction des symptômes cliniques, biologiques et de l'atteinte moléculaire en aval du récepteur PTH/PTHrP. Dans ce PNDS, nous allons nous focaliser sur les iPPSD2-5, anciennement appelés les pseudohypoparathyroïdies et les acrodysostoses. L'iPPSD1 et iPPSD6, qui représentent des entités à part, ne seront mentionnés que de façon marginale.



**Figure 1 :** La voie PTH/PTHrP/Gs $\alpha$ /AMPc/PKA et la classification des iPPSD en fonction de l'anomalie moléculaire.

**Tableau 1 :** Correspondances entre l'ancienne et la nouvelle classification.

Chondrodysplasie de Blomstrand, maladie d'Eiken	iPPSD1
PHP1A, PHP1C, PPHP, OHA, HOP	iPPSD2
PHP1B	iPPSD3
Acrodysostose de type 1	iPPSD4
Acrodysostose de type 2	iPPSD5
Brachydactylie avec HTA	iPPSD6

*PHP* : Pseudohypoparathyroïdie, *PPHP* : Pseudopseudohypoparathyroïdie, *OHA* : Ostéodystrophie Héritaire d'Albright, *HOP* : Hétéroplasie Osseuse Progressive, *HTA* : Hypertension artérielle

### 3.3.1.1. Ostéodystrophie Héritaire d'Albright (OHA)

Le terme OHA est utilisé pour désigner une constellation de caractéristiques physiques décrites en 1942 par Fuller Albright, qui comprend un visage rond, un corps trapu, une petite taille, une brachydactylie et des ossifications ectopiques. Le raccourcissement des os n'est pas présent à la naissance et résultent d'une fermeture prématurée des cartilages de conjugaison, conduisant à une altération du potentiel de croissance staturale. Bien que tous les os aient tendance à être courts, le raccourcissement est plus marqué au niveau des extrémités (mains et pieds). Remarquons surtout l'aspect court et élargi de la dernière phalange du pouce, rapporté sous le nom du signe de Murder. Secondairement, le retard cognitif, la macrocéphalie et l'obésité de début précoce ont été ajoutés à la liste des signes de l'OHA. Le phénotype roux est fréquent, par résistance à la mélanocortine.

### 3.3.1.2. iPPSD2

Elles sont causées par des variations pathogènes perte de fonction de *GNAS* (MIM \* 139320; 20q13.32), codant pour la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G ( $G\alpha$ ).

Ce groupe de pathologies a initialement été caractérisé par une diminution de l'activité biochimique de  $G\alpha$ ; ce test biologique n'est plus utilisé.

Les iPPSD2 regroupent la pseudohypoparathyroïdie de type 1A (PHP1A, MIM #103580), la pseudohypoparathyroïdie de type 1C (PHP1C, MIM #612462), la pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP, MIM #612463), l'hétéroplasie osseuse progressive (HOP, MIM #612463) et l'*osteoma cutis*.

Les patients iPPSD2 qui ont une mutation perte de fonction de *GNAS* sur l'allèle maternel (iPPSD2mat) sont caractérisés par des signes d'OHA associés à une résistance à plusieurs hormones dont le signal intracellulaire est transmis par  $G\alpha$ , principalement la PTH et la TSH. La résistance à la TSH est souvent présente dès la naissance et peut conduire à un diagnostic erroné d'hypothyroïdie congénitale ; la résistance à la PTH se développe secondairement pendant l'enfance. De même, la brachydactylie n'est pas présente à la naissance, elle se développe progressivement et devient généralement évidente au moment de la puberté. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 6,5 ans. Les patients peuvent présenter d'autres symptômes, comme un retard de croissance intra-utérin modéré rarement exploré, une obésité de début très précoce, une maturation sexuelle retardée ou incomplète, une aménorrhée / oligoménorrhée et / ou une infertilité, une résistance à la GHRH (*Growth hormone releasing hormone*) entraînant un déficit en hormone de croissance (GH, *Growth hormone*), des ossifications étendues et/ou progressives localisées profondément dans les tissus conjonctifs, et un trouble du neurodéveloppement avec déficience cognitive chez environ 70% des patients, de sévérité variable.

Les patients iPPSD2 qui ont une mutation perte de fonction de *GNAS* sur l'allèle paternel (iPPSD2pat) ont des signes d'OHA, le plus souvent peu sévères, et pas ou peu d'anomalies endocriniennes associées. La pathologie peut être sporadique ou coexister avec une iPPSD2mat dans la même famille mais jamais dans la même fratrie. Certains patients iPPSD2pat peuvent avoir des ossifications ectopiques du derme, du muscle squelettique et des tissus conjonctifs profonds, dont la localisation et l'extension sont extrêmement variables et peuvent être sévères. Ces ossifications sont souvent présentes à la naissance ou pendant la petite enfance, et s'étendent secondairement pendant l'enfance.

### 3.3.1.3. iPPSD3

Elles sont causées par des anomalies de méthylation du locus *GNAS* (MIM \* 139320; 20q13.32).

L'âge moyen au diagnostic d'iPPSD3 est plus tardif, environ 13 ans, mais il n'est pas rare de faire des diagnostics après l'âge de 20 ans. Les iPPSD3 sont caractérisées par une résistance à la PTH, le plus souvent isolée, apparaissant dans l'enfance. Celle-ci peut être associée à une résistance très modérée à la TSH ; il n'y a généralement pas de signes d'OHA. Les iPPSD3 sont dues à un défaut d'expression de la protéine  $G\alpha$  dans les tissus cibles, en particulier dans le tubule proximal rénal et dans la thyroïde. Il peut exister une croissance excessive dans les premières

années de vie, qui reste inexpliquée. Les iPPSD3 sont causées par une perte de méthylation du promoteur A/B de *GNAS* de l'allèle maternel. L'identification de ce défaut de méthylation permet de confirmer le diagnostic. L'analyse moléculaire permet ensuite de préciser l'étendue et la cause du défaut de méthylation.

#### 3.3.1.4. iPPSD4 et iPPSD5

Elles sont causées par des variations pathogènes de *PRKAR1A* (MIM \* 188830; 17q24.2) et *PDE4D* (MIM \* 600129; 5q12.1).

Ce groupe de pathologies a initialement été défini par une élévation de l'excrétion d'AMPc urinaire en réponse à l'injection de PTH exogène, sans phosphaturie.

Les iPPSD4 et iPPSD5 correspondent à l'acrodysostose de type 1 (ACRDYS1, MIM101800) et de type 2 (ACRDYS2, MIM #614613), caractérisées par une dysplasie squelettique sévère plus sévère que l'OHA. Le diagnostic est généralement fait dans la petite enfance devant les anomalies morphologiques osseuses. Cliniquement les signes de chondrodysplasie sont au premier plan, et peuvent être présents très précocement, avec des petites mains et des pieds larges, une brachydactylie de type E (affectant le 4<sup>ème</sup> rayon), un retard de croissance sévère, une très petite taille et une anomalie de la face (yeux largement espacés, hypoplasie maxillo-nasale). Certains patients ont une atteinte cognitive de degré variable et/ou des troubles du comportement. Certains signes moins fréquents peuvent être présents comme la perte auditive, l'hypertension intracrânienne, la déformation des membres inférieurs et l'atopie / la rhinite / l'eczéma. Radiologiquement les patients présentent le plus souvent des os courts, des épiphyses en forme de cône, une fusion épiphysaire précoce, une hypoplasie du crâne, une voûte crânienne épaissie, un âge osseux avancé.

Environ 65% des patients iPPSD4/ACRDYS1 et environ 15% des patients iPPSD5/ACRDYS2 présentent une résistance à la PTH et à la TSH, et jusqu'à 20% des patients iPPSD5/ACRDYS2 ont une élévation de la FSH, une cryptorchidie et / ou une absence de développement pubertaire.

#### 3.3.1.5. iPPSD6

Elles sont causées par des variations pathogènes de *PDE3A* (MIM\*123805; 3p21.31) et sont extrêmement rares. Elles associent une brachydactylie de type E avec une hypertension artérielle (MIUM #112410).

### 3.3.2. Démarche diagnostique clinique

Le diagnostic d'iPPSD est clinique, biologique et radiologique. Il peut être facilité par l'histoire familiale. L'étude moléculaire vient confirmer le diagnostic, mais n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic initial.

Une fois qu'une suspicion clinique existe, les analyses moléculaires sont d'une importance majeure pour confirmer le diagnostic, préciser son type, et orienter le conseil génétique. Les analyses génétiques et épigénétiques utiles au diagnostic d'iPPSD ont nettement diminué la nécessité de tests biologiques complexes, tels que l'étude de la réponse à l'administration de PTH exogène ou l'évaluation de la bioactivité de Gsa.

**Le diagnostic d'iPPSD repose sur l'association de critères majeurs et mineurs (Tableau 2). La présence d'un seul critère majeur permet d'affirmer le diagnostic d'iPPSD.**

L'analyse systématique des critères majeurs et mineurs dans une cohorte européenne de 459 cas index avec confirmation génétique du diagnostic montre que 98% des patients ont au moins un critère majeur. L'utilisation de ces critères est donc considérée comme fiable pour le diagnostic clinique d'iPPSD.

**Tableau 2** : Critères diagnostiques d'iPPSD

Critères majeurs	Critères mineurs
4. Résistance à la PTH 5. Ossifications ectopiques 6. Brachydactylie de Type E (affectant le 4 <sup>ème</sup> rayon) *  *Associé à 2 critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résistance à la TSH</li> <li>• Autres résistances hormonales (calcitonine, GHRH, gonadotrophines)</li> <li>• Atteinte cognitive ou motrice</li> <li>• Retard de croissance intra-utérin et/ou post-natal</li> <li>• Obésité / surpoids</li> <li>• Ensellure nasale aplatie, hypoplasie maxillaire et/ou faciès rond</li> <li>• Craniosténose</li> <li>• Anomalies dentaires à type d'ankylose dentaire, oligodontie</li> <li>• Histoire familiale</li> </ul>
Certains signes atypiques sont parfois présents : perte auditive, malformation de Chiari, cataracte, apnées obstructives du sommeil, otites, asthme	

### 3.3.2.1. Critères diagnostiques majeurs

- La résistance à la PTH

La résistance à la PTH est présente chez 45 à 80% des patients, en particulier chez ceux avec iPPSD2mat, iPPSD3 et iPPSD4. Elle est définie par l'association d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphatémie et d'une concentration sérique élevée de PTH en l'absence de carence en vitamine D, de déficit en magnésium et/ou d'insuffisance rénale (cf. chapitre 3.4. Diagnostic biologique). La résistance à la PTH est généralement absente à la naissance et se développe avec le temps. Chez les enfants, les symptômes apparaissent le plus souvent pendant les périodes de croissance rapide, probablement en raison de l'augmentation des besoins en calcium et en vitamine D.

- Les ossifications ectopiques

Les ossifications ectopiques se voient uniquement chez les patients ayant une altération moléculaire du gène ou du locus *GNAS*, tels que les iPPSD2 et iPPSD3. Elles sont retrouvées dans 80-100% et 30-60% des iPPSD2pat et mat, et très rarement chez les patients atteints d'iPPSD3.

L'apparition ou l'évolution de ces ossifications n'est pas liée aux anomalies de concentration de calcium et de phosphore. Elles sont la manifestation d'une expression insuffisante de Gsa dans les cellules souches mésenchymateuses, induisant la transformation *de novo* de fibroblastes en ostéoblastes extra-squelettiques. Des îlots d'os ectopiques se forment dans le derme et la graisse sous-cutanée (**Figure 2**). Ils sont faits d'os mature endochondral formés à partir du derme ou de la graisse sous-cutanée et progressent vers la profondeur. Les ossifications peuvent prendre la forme d'une miliaire. Celles qui se développent sous forme de plaques sont appelées *osteoma cutis*. Elles sont généralement présentes dès la naissance ou se développent très tôt dans la vie, plus rarement pendant l'enfance et l'âge adulte. Le handicap lié au développement des ossifications dépend du degré d'extension de ces plaques vers les tendons, les muscles, les ligaments et les structures osseuses sous-jacentes ; les articulations peuvent ainsi être limitées voire bloquées, entraînant contractures, et éventuellement retard de croissance de certains membres. Ces formations peuvent être aggravées par les traumatismes et les chirurgies localisées et se développent souvent dans des zones soumises à des charges de pression élevées, comme les talons. Les radiographies et la tomodensitométrie permettent d'évaluer l'extension de ces lésions (cf. Chapitre 3.6. Diagnostic radiologique).



**Figure 2 :** Ossifications ectopiques modérées sur l'avant-bras gauche de deux nourrissons atteints d'iPPSD2 (très localisées sur la photo de gauche ; plus étendues sur la photo de droite)

#### – La brachydactylie

La brachydactylie des iPPSD (dite aussi brachydactylie de type E) est définie comme un raccourcissement variable des métacarpiens et des métatarsiens avec, généralement, une longueur normale des phalanges. Les 5ème, 4ème et 3ème métacarpiens et les 1ère et 4ème phalanges distales sont les os les plus touchés de la main. La brachydactylie se développe avec le temps et peut ne pas être évidente au début de la vie, sauf chez les patients atteints d'iPPSD4 et iPPSD5 d'où la description clinique d'acrodysostose. La fréquence et la gravité de la brachydactylie varient selon les pathologies : elle est présente chez 70 à 80% des iPPSD2, 15 à 33%

des iPPSD3 et environ 100% des iPPSD4 et iPPSD5. Le diagnostic est basé sur un examen clinique minutieux complété par des radiographies.

Cependant, la brachydactylie de type E isolée n'est pas spécifique de l'iPPSD ; c'est pourquoi elle est considérée comme un critère diagnostique majeur uniquement si elle est associée à 2 signes mineurs évocateurs d'iPPSD cités dans le [Tableau 2](#).

### 3.3.2.2. Critères diagnostiques mineurs

#### – Résistance hormonale à la TSH

Elle est diagnostiquée sur la base d'une concentration élevée de TSH et des concentrations d'hormones thyroïdiennes T4L et T3L normales ou inférieures à la normale.

Elle est quasiment toujours présente dans l'iPPSD2mat. Certains nouveau-nés peuvent présenter des signes d'hypothyroïdie dès la naissance. En France, le dépistage néonatal (test sur papier buvard) peut permettre de déceler l'élévation de la TSH. Dans l'iPPSD3, la concentration de TSH est dans les valeurs hautes de la normale, ou légèrement élevée ; les signes cliniques d'hypothyroïdie sont exceptionnels. L'hypothyroïdie est présente chez les patients présentant une iPPSD4, mais pas chez ceux présentant une iPPSD5 (variations pathogènes de *PDE4D*). Les autoanticorps thyroïdiens sont généralement absents chez les patients qui ont des niveaux élevés de TSH. Néanmoins, étant donné la forte prévalence des maladies thyroïdiennes auto-immunes, la présence d'autoanticorps thyroïdiens n'élimine pas une résistance à la TSH.

#### – Les autres résistances hormonales

Des niveaux élevés de calcitonine ont été identifiés dans la plupart des formes d'iPPSD, notamment dans les variations pathogènes de *GNAS* d'origine maternelle (iPPSD2mat), dans les anomalies de méthylation de *GNAS* (iPPSD3), dans les variations pathogènes de *PRKAR1A* (iPPSD4). Chez l'adulte, il faut exclure le carcinome médullaire de la thyroïde. Le dosage de la calcitonine constitue donc une aide pour le diagnostic d'iPPSD, surtout chez les patients jeunes.

La résistance aux gonadotrophines semble être moins sévère que la résistance à d'autres hormones, telles que la PTH et la TSH. Elle est souvent qualifiée de partielle et se manifeste par des irrégularités menstruelles chez les femmes ou une cryptorchidie chez les garçons. Ces résistances hormonales ont été identifiées uniquement chez les patients atteints de iPPSD2mat et iPPSD4.

La majorité des patients atteints d'iPPSD2mat, environ 70-80%, a un déficit en hormone de croissance lié à une résistance à la GHRH. Chez ces patients, le diagnostic est posé devant une réponse insuffisante aux tests de stimulation de la GH et une concentration abaissée d'IGF1.

#### – L'obésité

Les patients atteints d'iPPSD2mat ou iPPSD3 développent une obésité précoce, généralement au cours des 2 premières années de vie comme les patients souffrant d'un déficit monogénique de la voie leptine/mélanocortine ; cette obésité peut être le premier et le seul symptôme présent dès la période néonatale.

La reconstitution des courbes de poids et d'IMC depuis la période néonatale est décisive pour le diagnostic d'obésité. Seuls les patients avec une mutation de *GNAS* localisée sur l'allèle paternel (iPPSD2pat) sont exempts d'obésité.

Les causes de cette obésité sont principalement une diminution de la dépense énergétique de repos par rapport aux témoins obèses hyperphagiques atteints d'une obésité non syndromique, avec une participation possible de la résistance à la mélanocortine au niveau de son récepteur MC4R, qui coopère avec *Gsa* et aux catécholamines. Chez les patients plus âgés (fin de la petite enfance, adolescence et jeune adulte), le trait hyperphagique semble être moins important, avec un rééquilibrage partiel de la balance énergétique. Par conséquent, l'obésité est moins prononcée à l'âge adulte que dans l'enfance, même si la dépense énergétique reste basse. Le mécanisme sous-jacent contribuant à l'obésité est lié à l'effet de l'empreinte de *Gsa* dans le système nerveux central. Dans l'hypothalamus, *Gsa* émet des signaux *via* la mélanocortine modulant ainsi les dépenses d'énergie. L'augmentation de la masse adipeuse serait également favorisée par la résistance aux catécholamines.

– Le retard de croissance intra utérin et/ou post-natal

La plupart des patients iPPSD2 présentent un retard de croissance anténatal. Ce retard de croissance est beaucoup plus marqué chez les patients dont la variation pathogène est localisée sur l'allèle paternel, en moyenne 2 DS en dessous de la taille de naissance de référence pour le terme. Lorsque la variation pathogène est localisée sur l'allèle maternel, le retard de croissance est plus modéré, en moyenne de -1 DS. *A contrario*, la taille de naissance des patients avec anomalie de méthylation de *GNAS*, y compris ceux atteints d'unidysomie paternelle du chromosome 20 (cf. chapitre Diagnostic génétique) ont une taille de naissance normale voire élevée, pouvant même conduire à un diagnostic de macrosomie.

Les patients atteints d'iPPSD4 ont une chondrodysplasie osseuse sévère altérant la croissance anténatale. Les tailles de naissance sont en moyenne de -2,4 DS. Chez les patients iPPSD5, la taille de naissance est moins altérée, de l'ordre de -0,7 DS (données personnelles d'Agnès Linglart).

Après la naissance, la vitesse de croissance des patients iPPSD peut être insuffisante, particulièrement en période de puberté, aboutissant à une taille finale entre -2 et -3,5 DS. Seuls les patients atteints d'iPPSD3 ont une taille finale similaire à la taille des membres non atteints de la même famille.

La physiopathologie du retard de croissance allie la résistance au PTHrP, l'avance de maturation osseuse, le déficit en GH, et la résistance aux gonadotrophines.

– Les anomalies morphologiques de la face

L'étude de la face des patients atteints d'iPPSD2mat a montré une réduction du développement vertical, sagittal et transversal des structures médio-faciales. Les radiographies céphalométriques latérales montrent une altération significative du développement de la base crânienne et des structures maxillaires chez ces patients.

Chez les patients iPPSD4 et iPPSD5, avec acrodysostose, la voûte crânienne est épaissie, associée à une dysostose faciale avec visage large, yeux espacés, hypoplasie maxillo-nasale et aplatissement du pont nasal. Ces anomalies sont plus sévères et plus visibles chez ces patients que dans les autres catégories d'iPPSD (**Figures 4 et 5**).



4a



4b



5a



5b

**Figures 4a et b** : Patient iPPSD5 avec hypoplasie nasale de face et de profil

**Figures 5a et b** : Patiente iPPSD5 avec hypoplasie nasale de face et de profil

– La craniosténose

Comme les anomalies faciales, les craniosténoses ont été décrites chez les patients atteints d'iPPSD2, d'iPPSD4 et d'iPPSD5.

Il existe plusieurs types de craniosténose associés à l'iPPSD2, allant de la synostose sagittale à la pansynostose. Chez les patients iPPSD4 et iPPSD5, les craniosténoses sont également présentes, avec parfois d'emblée des signes d'hypertension intracrânienne.

La craniosténose peut être suspectée cliniquement devant une morphologie crâniofaciale anormale. La déformation du crâne dépend du type et du nombre de sutures touchées, et de l'âge de survenue de la synostose. Lorsque la fusion de la suture sagittale se produit tôt, le degré de déformation est plus important et la craniosténose peut être facilement reconnue sur un simple examen clinique. Cependant, lorsque la fusion se produit à un stade ultérieur, la déformation peut être modeste voire inexistante ; le scanner crânien est alors nécessaire. La reconstitution et le suivi de la courbe de croissance du crâne sont importants.

– Les anomalies dentaires

Décrites à ce jour presque uniquement chez les patients iPPSD2mat, les anomalies dentaires sont très fréquentes, puisqu'identifiées chez environ 90% des patients. L'impaction dentaire est la plus fréquente, présente chez 83% des patients ; les autres anomalies peuvent être une hypoplasie de l'émail, un retard d'éruption dentaire, une ankylose dentaire, une malocclusion, une hyperplasie gingivale, une résorption radiculaire ou racines courtes, une gingivite, une oligodontie ou une hypodontie.

- Les troubles du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement à type de retard des acquisitions, retard mental de sévérité variable ou troubles du comportement également de sévérité très variable pouvant aller jusqu'aux troubles autistiques existent principalement chez les patients atteints d'iPPSD2mat et d'iPPSD4 et iPPSD5. Ils sont beaucoup plus exceptionnels chez les patients iPPSD2pat ou iPPSD3.

Les évaluations neuropsychologiques et neuropsychiatriques ont été menées essentiellement chez les patients iPPSD2mat et ont identifié des scores moyens bas de quotient intellectuel (QI moyen de 85,9), une fonction exécutive altérée, des capacités de comportement adaptatif retardées, des taux accrus d'hyperactivité avec déficit de l'attention, un retard du langage plus marqué que l'atteinte motrice (hypotonie, retard psychomoteur léger à modéré), et une tendance à l'amélioration à la fin de l'enfance.

Le mécanisme des atteintes neurologiques et psychiatriques est probablement multiple, incluant le déficit d'expression de la protéine  $G\alpha$  dans le cerveau, les altérations organiques du système nerveux central associées à une malformation de Chiari, ou une hypocalcémie prolongée. L'hypothyroïdie, très modérée, ne semble pas impliquée.

- L'histoire familiale

Comme dans toute pathologie génétique, l'identification d'un apparenté (parent, fratrie, descendant) qui présente les critères diagnostiques d'iPPSD peut aider à poser un diagnostic, surtout chez les enfants jeunes qui n'ont pas encore développé de résistance à la PTH ou de retard de croissance.

### 3.3.2.3. Complications respiratoires, métaboliques et cardiovasculaires

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est une complication bien connue de l'obésité. Ce risque peut être jusqu'à 4,4 fois plus élevé chez les patients iPPSD2 que chez les patients sans variation pathogène de *GNAS* avec des niveaux similaires d'obésité. Le SAS non traité est associé à des troubles de mémoire et de concentration, à un risque accru de maladies cardiovasculaires et à une altération du métabolisme du glucose. Les patients iPPSD2 peuvent présenter une insulino-résistance et qui ne semble être que partiellement liée au degré d'obésité.

L'hypertension artérielle est fréquemment observée chez les jeunes adultes atteints d'iPPSD. Un lien direct entre l'hypertension et la voie de transduction du signal AMPc a été démontré par la découverte de variations pathogènes de *PDE3A* (iPPSD6) dans les familles souffrant d'hypertension autosomique dominante avec brachydactylie de type E. Le mécanisme de l'hypertension chez ces patients serait lié à une augmentation de la résistance vasculaire périphérique due à la vasoconstriction.

Des dépôts ectopiques de calcium et de phosphore peuvent se produire dans les yeux, entraînant une cataracte sous-capsulaire postérieure ou des opacités cornéennes.

Enfin, la surdité partielle ou totale, le contexte allergique avec eczéma et asthme, le canal lombaire étroit, et un syndrome du canal carpien sont identifiés avec une prévalence accrue chez les patients iPPSD.

### 3.3.3. Diagnostics différentiels

Ils peuvent être nombreux, chez des patients présentant une obésité, une hypothyroïdie, une petite taille et/ou une brachydactylie. Les diagnostics différentiels sont énumérés dans le **Tableau 3**. L'exactitude du diagnostic ayant une importance capitale dans la prise en charge et l'évolution des complications, il convient d'éliminer tout autre syndrome ou maladie endocrine responsable de manifestations cliniques similaires. Parmi eux, on retrouve la fibrodysplasie osseuse progressive (FOP), le syndrome tricho-rhino-phalangien, et le syndrome de Turner.

**Tableau 3 :** Les diagnostics différentiels des iPPSDs

	<b>Diagnostic différentiel</b>	<b>Signes associés ou commentaires</b>
<b>Hypocalcémie avec PTH élevée</b>	Carence ou résistance à la vitamine D	Amélioration sous vitamine D Rachitisme et alopecie également observés
	Rachitisme	Élargissement des métaphyses, déformation des jambes et élévation des phosphatases alcalines
<b>Ossifications (sous cutanées)</b>	Acné vulgaris	Nodules superficiels sans ossification à l'anatomopathologie
	Tumeurs cutanées Post traumatique	Pas d'ossification à l'anatomopathologie Antécédent de traumatisme ou de brûlure
	Inflammation, sclérose cutanée, dermatomyosite	Pas d'ossification à l'anatomopathologie
<b>Ossifications (progressives)</b>	FOP (variation pathogène récurrente de <i>AVCR1</i> )	Ossification progressive des muscles, des tendons, des fascias et des ligaments. Atteinte préférentielle du dos et du cou Les traumatismes déclenchent les poussées d'ossification Malformation congénitale des gros orteils
	Calcinose tumorale (variations pathogènes de <i>FGF23</i> , <i>GALNT3</i> )	Dépôts de calcium dans la peau et/ou les muscles et hyperphosphatémie
<b>Brachydactylie</b>	Syndrome tricho–rhino–phalangien (variations pathogènes <i>TRPS1</i> )	Dysmorphie Dysplasie de hanche
	Brachydactylie isolée de type E (variations pathogènes de <i>HOXD13</i> )	Syndactylie, raccourcissement des phalanges distales et du pouce Hypoplasie ou aplasie phalangienne, duplication latéro-phalangienne et/ou clinodactylie
	Brachydactylie et retard mental (micro délétion 2q37)	Obésité, petite taille, brachydactylie et atteinte neurocognitive

	Syndrome de Turner	Petite taille, retard de croissance intra utérin, insuffisance ovarienne, brachydactylie et déformation de Madelung.
	Brachydactylie de type E et petite taille (variations pathogènes de <i>PTHLH</i> )	Petite taille Anomalie de développement des seins Anomalies dentaires Brachydactylie
<b>Obésité à début précoce</b>	Syndrome de Beckwith–Wiedemann	Hémihypertrophie et macroglossie
	Obésités génétiques, cytogénétiques ou syndromiques (variations pathogènes de <i>POMC</i> , <i>MC4R</i> , <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> , ...)	Aggravation de l'obésité pendant l'enfance Signes associés comme les cheveux roux ou l'insuffisance surrénale
<b>Hypothyroïdie à début précoce</b>	Hypothyroïdie congénitale	
	Résistance à la TSH (variations pathogènes du <i>TSHR</i> )	Petite thyroïde, TSH modérément élevée
<b>Hypertension</b>	Hypertension autosomique dominante et brachydactylie de type E	Petite taille

### 3.4. Diagnostic biologique

La résistance à l'hormone parathyroïdienne (décrite § [3.3.2.1](#)) est présente chez les patients atteints de iPPSD2 et iPPSD3. Elle est aussi présente dans environ 2/3 des cas chez les iPPSD4, et dans environ 20 % des cas chez les iPPSD5.

Les anomalies biologiques ne sont habituellement pas présentes au tout début de la vie et apparaissent au cours du temps, pas nécessairement de manière synchrone.

#### 3.4.1. Hypocalcémie

L'hypocalcémie est définie par une valeur inférieure à la limite inférieure de l'intervalle de référence du laboratoire : elle varie donc avec le laboratoire, et également avec l'âge ([Annexe 1](#) : Normes des valeurs du métabolisme phosphocalcique selon l'âge).

L'hypocalcémie est due au défaut de production de la forme active de la vitamine D, le calcitriol (notamment de ses effets osseux et rénaux), en raison du défaut d'action de la PTH.

#### 3.4.2. Hyperphosphatémie

L'hyperphosphatémie est définie par une valeur supérieure à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire : elle varie donc avec le laboratoire, et également avec l'âge ([Annexe 1](#) : Normes des valeurs du métabolisme phosphocalcique selon l'âge).

L'hyperphosphatémie est due à une résistance du tubule proximal du rein à l'action phosphaturiante de la PTH. Le diagnostic suppose que ceci soit établi en montrant que le taux de réabsorption tubulaire de phosphate (TRP) ou, mieux, que le seuil rénal du phosphate (TmPi/DFG c'est-à-dire transport maximum de phosphate/débit de filtration glomérulaire) est élevé ([Annexe 2](#) : Calcul du TRP).

#### 3.4.3. Hyperparathormonémie

Elle se définit par une concentration de PTH (dosage de 2ème ou 3ème génération) supérieure à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire. Dans le cas des iPPSD, les concentrations de PTH s'élèvent en réponse à une résistance à l'action de l'hormone. Dans ce contexte, il est primordial d'éliminer les autres causes d'hyperparathyroïdie secondaire (déficit ou carence en vitamine D, insuffisance rénale, déplétion en magnésium, syndrome de perte rénale de calcium) par les mesures appropriées (concentration de 25OH vitamine D, créatininémie et calcul du DFG estimé, magnésémie, calciurie).

Avant que le diagnostic moléculaire ne se développe, la résistance à l'action de la PTH était démontrée par l'étude des variations de la phosphatémie (et du TmPi/DFG) et de l'excrétion urinaire d'AMP cyclique au décours immédiat d'une courte perfusion de tériparatide (PTH (1-34)) (test de Ellsworth-Howard). Ce test n'est plus nécessaire au

diagnostic dans la majorité des cas, mais il peut s'avérer utile dans certaines situations ambiguës ; sa réalisation relève de centres très spécialisés.

La résistance à la PTH peut être absente ou très modérée, et les explorations doivent donc être répétées.

### 3.4.4. Bilan thyroïdien

Le bilan thyroïdien est quasiment toujours anormal dans l'iPPSD2 ; la concentration de TSH est élevée (mais reste généralement inférieure à 50 mUI/L) et les concentrations d'hormones thyroïdiennes T3L et T4L sont normales basses ou légèrement inférieures à la normale. Dans l'iPPSD3, la concentration de TSH est dans les valeurs hautes de la normale, ou légèrement élevée.

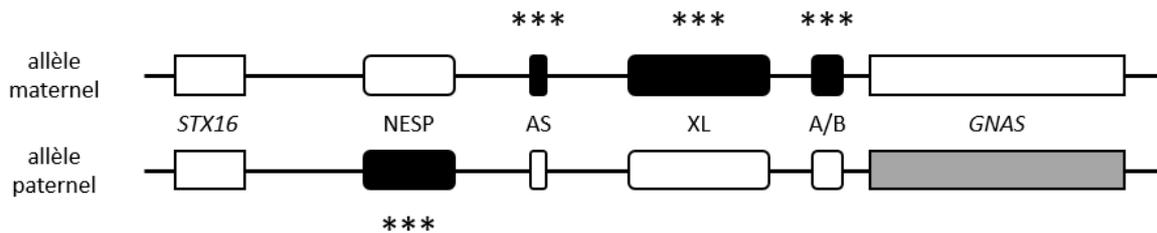
## 3.5. Diagnostic moléculaire

### 3.5.1. Le locus *GNAS*

La protéine  $G\alpha$  est codée par le gène *GNAS* localisé sur le chromosome 20 (20q13.32). Ce gène est soumis à empreinte parentale : dans la majorité des tissus de l'organisme, les 2 allèles du gène s'expriment, mais dans certains organes (thyroïde, hypophyse, gonades et tubule rénal notamment), seul l'allèle maternel est exprimé. Ce mécanisme de régulation repose sur la mise en place de marques épigénétiques comme la méthylation de l'ADN sur des régions particulières du gène nommées DMR (régions différemment méthylées).

La séquence codante du gène *GNAS* comprend 13 exons ([Figure 6](#)). Le gène *GNAS* comporte 4 DMR nommées NESP55, AS, XL et A/B :

- sur un allèle maternel normal, le DMR NESP n'est pas méthylé et les DMR AS, XL et A/B sont méthylés,
- sur un allèle paternel normal, le DMR NESP est méthylé et les DMR AS, XL et A/B ne sont pas méthylés.



**Figure 6 :** Représentation schématique simplifiée du locus *GNAS*. Les boîtes NESP, AS, XL et A/B représentent les DMR. La boîte *GNAS* représente la partie codante du gène ; le gène *STX16* est représenté en amont du locus *GNAS*. La couleur noire et les étoiles (\*\*\*) représentent les régions méthylées ; les boîtes blanches, les régions non méthylées. La couleur grise représente l'absence d'expression dans les tissus précédemment cités.

### 3.5.2. Analyses moléculaires

Trois types de tests diagnostiques moléculaires sont actuellement utilisés en laboratoire (**Annexe 3** : démarche de diagnostic moléculaire) :

- la recherche par panel NGS de variants de la séquence des gènes codant pour des acteurs de la voie de signalisation PTH/PTHrP/Récepteur/Gs $\alpha$ /PRKAR1A/PDE. L'analyse de la séquence codante des gènes se fait par une approche de séquençage d'un panel de gènes (exome ciblé).
- l'analyse de la méthylation des DMR de *GNAS* (iPPSD3 uniquement)
- et le séquençage de l'exome / génome entier.

La communication des renseignements cliniques et biologiques est essentielle pour permettre au laboratoire effectuant le diagnostic moléculaire de sélectionner l'analyse la plus adaptée au type d'iPPSD suspecté. Cette démarche se fait dans le cadre de réunions de concertations pluridisciplinaires organisées par les centres spécialisés.

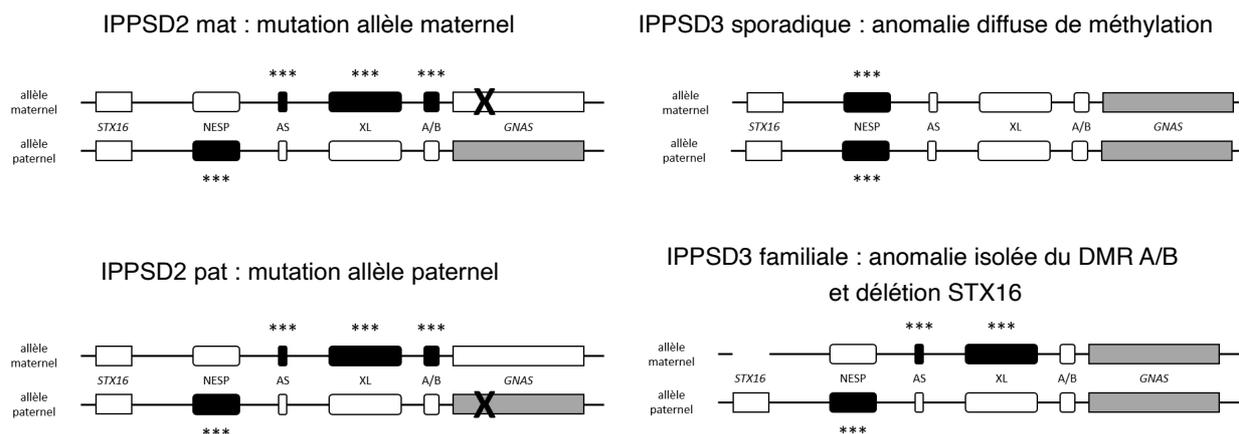
En cas d'identification d'un variant pouvant expliquer une iPPSD, l'analyse des parents et de la fratrie doit être proposée afin de distinguer les mutations survenues *de novo* des mutations héritées.

Les iPPSD sont le plus souvent liées à des variants hétérozygotes des facteurs nécessaires à la signalisation PTH/PTHrP/Récepteur/Gs $\alpha$ /PRKAR1A/PDE :

- iPPSD1 : variations pathogènes hétérozygotes de *PTH1R* (maladie d'Eiken) ; variations pathogènes bi-alléliques de *PTH1R* (chondrodysplasie de Blomstrand)
- iPPSD2 mat et pat : variations pathogènes perte de fonction de la séquence codante du gène *GNAS*, respectivement des allèles maternels ou paternels (pseudohypoparathyroïdies 1A, 1C ; pseudopseudohypoparathyroïdies ; hétéroplasie osseuse progressive ; ostéodystrophie héréditaire d'Albright)
- iPPSD4 : variations pathogènes hétérozygotes de *PRKAR1A* (acrodysostose de type 1)
- iPPSD5 : variations pathogènes hétérozygotes de *PDE4D* (acrodysostose de type 2)
- iPPSD6 : variations pathogènes hétérozygotes de *PDE3A*.

Les iPPSD3 (pseudohypoparathyroïdies 1B) sont associées à des anomalies de la méthylation du DMR A/B et parfois d'autres DMRs du locus *GNAS* (**Figure 7**).

- Si l'anomalie de la méthylation affecte l'ensemble des DMR (anomalie dite diffuse). Une disomie uniparentale paternelle du chromosome 20 peut être recherchée,
- Si l'anomalie de la méthylation est limitée au DMR A/B, elle est associée dans la plupart des cas à une délétion récurrente de 3 kb du gène *STX16*. Exceptionnellement, d'autres anomalies du locus *GNAS* peuvent être identifiées dans ce contexte.



**Figure 7 :** Représentation schématique simplifiée du locus *GNAS* et des anomalies moléculaires associées. **X** : mutation ponctuelle du gène *GNAS*.

En l'absence d'identification d'une variation génomique sur les gènes impliqués dans les iPPSD ou d'anomalie de méthylation (environ 30% des patients), il faut envisager un séquençage du génome entier possible dans le cadre de l'amélioration du diagnostic des maladies rares et du Plan France Médecine Génomique organisé par la Filière de santé OSCAR.

### 3.5.3. Conseil génétique

Un conseil génétique doit être proposé dès le diagnostic d'iPPSD établi. L'analyse moléculaire peut être nécessaire à un conseil génétique précis (iPPSD3).

Le dépistage des apparentés à risque d'être atteints ou de transmettre la maladie doit être proposé après information par le patient lui-même ou par un médecin (Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales).

La réalisation d'un examen clinique, d'un bilan biologique permettant l'évaluation du bilan phosphocalcique et thyroïdien, d'une analyse génétique sont recommandés. Ils permettent d'orienter la prise en charge du patient (type d'iPPSD) et la suite du dépistage familial (branche de la famille à explorer).

#### - iPPSD1

La transmission est autosomique dominante pour la maladie d'Eiken et autosomique récessive pour la chondrodysplasie de Blomstrand.

#### - iPPSD2

La transmission est autosomique dominante liée à l'empreinte parentale. Les variations pathogènes hétérozygotes de *GNAS* sont transmises une fois sur deux par un parent atteint à ses enfants, garçons comme filles. Si la variation pathogène est transmise par une femme, le phénotype de l'enfant sera une iPPSD2mat (OHA et résistance hormonale

ou pseudohypoparathyroïdie 1A). Si la variation pathogène est transmise par un homme, le phénotype de l'enfant sera une iPPSD2pat (OHA sans résistance hormonale ou pseudopseudohypoparathyroïdie) ou plus rarement, une HOP (hétéroplasie osseuse progressive). Un excès de transmission maternelle est décrit.

#### - iPPSD3

Les anomalies diffuses de la méthylation de *GNAS* sont sporadiques, environ 20% sont liés à une disomie uniparentale du chromosome 20. Le risque de récurrence est très faible.

Les anomalies de la méthylation de DMR A/B sont autosomiques dominantes liées à l'empreinte parentale. Ces formes familiales sont en majorité liées à une délétion récurrente du gène *STX16*. Cette délétion est transmise une fois sur deux par parent porteur à ses enfants, garçons comme filles. Si la délétion est transmise par une femme, le phénotype de l'enfant sera une iPPSD3. Si la délétion est transmise par un homme, l'enfant ne présentera aucun phénotype mais il aura un risque de transmettre cette délétion à sa propre descendance.

#### - iPPSD 4, 5 et 6

Ces maladies (acrodysostoses) sont de transmission autosomique dominante. Les variations pathogènes hétérozygotes sont transmises une fois sur deux par un parent atteint à ses enfants, garçons comme filles. Cependant, peu de familles sont décrites.

### 3.6. Diagnostic radiologique

Le diagnostic radiologique repose sur des radiographies du squelette visant les zones cibles préférentiellement atteintes lors de maladies osseuses constitutionnelles (MOC). Ce bilan associe des radiographies du rachis lombaire de face et de profil, du bassin de face, de la main et du poignet gauche de face, et une radiographie du genou gauche de face. Il permet d'évaluer le modelage diaphyso-métaphysaire, la qualité de la minéralisation, le diamètre du canal lombaire, la morphologie des vertèbres et du bassin et l'aspect des épiphyses. Les tissus mous sont analysés à la recherche d'ossifications. Plus un enfant est jeune, plus les anomalies sont subtiles et il est parfois nécessaire de répéter ces radiographies en tenant compte de l'exposition aux rayons X et donc du rapport bénéfice / risque. La technique d'imagerie par EOS est à privilégier.

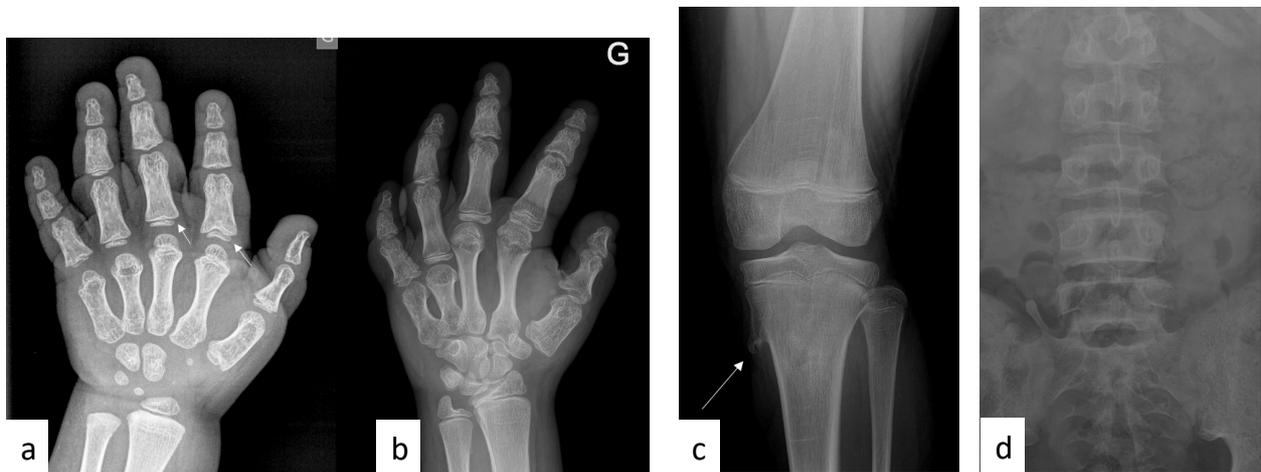
Ce bilan peut être étendu en fonction du contexte précis. Un scanner cérébral est souvent indiqué pour rechercher une craniosténose et des calcifications. Il sera complété d'une IRM cérébrale et médullaire si une malformation de Chiari ou une sténose canalaire est suspectée.

Nous détaillons ci-dessous trois entités radiologiques particulières, bien qu'il existe un continuum entre les différentes formes.

### 3.6.1. Signes radiologiques de l'iPPSD2

L'iPPSD2 (anciennement appelée par son phénotype le plus fréquent OHA) n'a pas d'expression radiologique à la naissance. Les signes radiologiques deviennent progressivement apparents à l'approche de la puberté. Il s'agit d'une chondrodysplasie, qui est la manifestation clinico-radiologique de la résistance du PTH1R à la PTHrP et à la PTH. Le phénotype radiologique comprend (**Figure 8**):

- Une brachymétopie affectant toujours le 4<sup>ème</sup> rayon, mais parfois tous les doigts et/ou tous les orteils avec une prédominance sur les 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 1<sup>er</sup> rayons
- Une brachytéléphalangie du 1<sup>er</sup> rayon
- Un canal lombaire étroit, défini par l'absence d'augmentation de la distance interpédiculaire de L1 à L4.
- Des cols fémoraux courts
- Des épiphyses en cône
- Des troubles de l'ossification avec petites exostoses
- Des signes radiologiques d'hyperparathyroïdie, en particulier une déminéralisation



**Figure 8** : aspect radiologique d'iPPSD2 chez un enfant. **a et b**. Main gauche de face à l'âge de 3 ans. Brachymétopie des 1<sup>er</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> rayons. Aspect globalement trapu de l'ensemble des phalanges. Multiples épiphyses en cône. Avec l'âge, majoration de la brachymétopie connue qui prédomine encore plus sur les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> rayons, et qui touche toujours le 1<sup>er</sup> rayon. Fusion prématurée des épiphyses en cône de tous les rayons. **c**. Genou gauche de face à l'âge de 8 ans. Exostose pédiculée, métaphysaire médiale du tibia. **d**. Rachis lombaire de face à l'âge de 8 ans. Canal lombaire étroit avec absence d'élargissement physiologique de la distance interpédiculaire de L1 à L5. Chez l'adulte, les calcifications des ligaments rachidiens et la sténose canalaire constitutionnelle peuvent entraîner des compressions médullaires

### 3.6.2. Ossifications ectopiques

Les radiographies et la tomodensitométrie permettent d'évaluer l'extension de ces lésions, en tenant toujours compte de la radioprotection des patients, en privilégiant les systèmes basse dose (EOS). Des petits nodules osseux (*osteoma cutis*) peuvent être visibles, en profondeur, sur les fascias, les muscles, les tendons et les ligaments. Chez l'adulte, l'atteinte axiale mime parfois les spondylarthropathies notamment l'hyperostose diffuse idiopathique qui associe une hyperostose des ligaments paravertébraux et des enthésophytes.

### 3.6.3. Signes radiologiques de l'iPPSD4 et 5 (acrodysostoses)

La brachydactylie est généralement majeure prédominant sur les métacarpes, avec épiphyses « en cône ». Les 2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> rayons sont particulièrement touchés. L'âge osseux est souvent avancé par rapport à l'âge civil. L'ensemble de ces anomalies peuvent être présentes dès la naissance.

## 4. Traitement

### 4.1. Objectifs

- Améliorer la qualité de vie
- Prévenir les complications aiguës et chroniques
- Favoriser une insertion socio-professionnelle

### 4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée par un spécialiste (souvent le pédiatre – endocrinologue puis l'endocrinologue), en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence de proximité :

- Pédiatres
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Médecins généralistes
- Néphrologues et pédiatres néphrologues
- Médecins urgentistes confrontés à un symptôme révélateur de la maladie
- Chirurgiens (en particulier orthopédistes, neurochirurgiens, ORL)
- Dentistes, stomatologistes
- Psychologues, neuropsychologues
- Diététicienne
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Ergothérapeute

### 4.3. Traitement chez l'enfant

#### 4.3.1. Traitement de la résistance à la PTH

Le traitement doit être initié soit devant une hypocalcémie, soit avant l'apparition de l'hypocalcémie, lorsque la concentration plasmatique de PTH atteint environ deux fois la valeur supérieure de la normale.

Il est important que les patients et leur entourage soient informés des situations de stress (infection, chirurgie) qui peuvent provoquer l'apparition d'une hypocalcémie chez un patient dont l'équilibre est déjà précaire. Ils doivent connaître les signes cliniques d'hypocalcémie et savoir consulter en urgence.

##### 4.3.1.1 Prise en charge d'urgence : hypocalcémie symptomatique sévère

Que ce soit au diagnostic ou suite à une rupture thérapeutique, l'hypocalcémie peut être sévère et nécessiter une prise en charge en urgence avec une perfusion IV de calcium selon les protocoles de chaque centre.

Si le patient est asymptomatique et la calcémie inférieure à la norme mais supérieure à 1,8 mmol/L, il est possible d'administrer un dérivé 1 $\alpha$ -hydroxylé de la vitamine D (1 à 4  $\mu$ g/j d'alfacalcidol), et du calcium per os (40 à 60 mg/kg/j) et la vitamine D native.

#### 4.3.1.2 Prise en charge au long cours

Le traitement associe les analogues actifs de la vitamine D (alfacalcidol 1 à 3  $\mu$ g/j en une prise ou calcitriol 0,5 à 1,5  $\mu$ g/j en deux prises), de la vitamine D native (cholécalférol ou ergocalciférol pour viser un taux de 25OH D autour de 30 ng/ml [supérieur à 20 et inférieur à 60]) et éventuellement une supplémentation en calcium selon les apports alimentaires (dose en fonction de l'âge). L'objectif du traitement est clinique (absence de symptômes d'hypocalcémie) et biologique (maintenir une calcémie et une phosphorémie normales et une PTH la plus basse possible, de façon optimale inférieure à 2 fois la norme supérieure sans induire une hypercalcémie/hypercalciurie). La posologie doit être adaptée aux bilans de suivi et nécessite souvent d'être adaptée à la hausse lors des phases de croissance rapide (petite enfance et puberté) ou des situations de stress.

#### 4.3.2. Traitement de la résistance à la TSH

Les indications et les modalités de traitement de la résistance à la TSH ne diffèrent pas des hypothyroïdies d'autres étiologies. Le suivi de ces patients doit néanmoins inclure une recherche de maladie thyroïdienne auto-immune.

#### 4.3.3. Traitement du retard de croissance et des déficits en GH

Le traitement par hormone de croissance peut être proposé chez les enfants qui présentent un déficit en hormone de croissance (GHD) ou dans le cadre d'un RCIU non rattrapé. Le retard de croissance est néanmoins aussi relié aux anomalies osseuses de la chondrodysplasie engendrées par la maladie, et le traitement par hormone de croissance peut nécessiter un ajustement de la dose à l'efficacité clinique.

En dehors de ces deux situations, la décision d'un traitement par hormone de croissance relève des centres spécialisés (centres constitutifs du CRMR) et doit faire l'objet de validation en RCP clinique.

#### 4.3.4. Traitement de l'altération des fonctions gonadiques

La plupart des patients ont une fonction gonadique et une fertilité normale. Cependant des cycles irréguliers chez les filles ainsi qu'une cryptorchidie chez les garçons sont fréquemment décrits. Il n'y a pas de spécificités dans leur prise en charge.

#### 4.3.5. Prise en charge de l'obésité

Comme pour toute maladie comportant un risque important d'obésité sévère, le meilleur traitement est préventif. Lorsque le diagnostic est précoce et plus particulièrement dans les formes iPPSD2 où le risque d'obésité est important, il est indispensable d'encadrer l'alimentation par un suivi rapproché et un équilibre alimentaire optimisé dès les premiers mois de vie. La famille doit être accompagnée par une diététicienne et un médecin ayant l'habitude de la prise en charge des obésités syndromiques. Les apports alimentaires doivent être quantifiés et régulièrement adaptés aux besoins de l'enfant. L'accès à la nourriture doit être encadré de façon particulière. Les conseils diététiques doivent tenir compte du fait que ces patients ont une dépense énergétique de repos diminuée.

Une grande attention doit être portée à l'évolution de l'IMC afin de proposer une prise en charge la plus précoce possible (dès qu'une accélération de l'IMC est repérée).

Lorsque l'obésité est installée, la prise en charge doit être précoce et multidisciplinaire. Elle doit s'appuyer sur une organisation en réseau (diététicienne, psychologue, médecin, éducateur sportif). Elle repose sur un accompagnement psychologique et éducatif de toute la famille et sur des règles hygiéno-diététiques adaptées et révisées régulièrement.

Il n'existe aucune publication spécifique concernant la prise en charge de l'obésité chez ces patients. L'obésité de iPPSD2 ne semble toutefois pas une bonne indication de chirurgie bariatrique, car les techniques qui induisent une malabsorption peuvent être à l'origine d'un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique.

Les complications de l'obésité doivent être recherchées (HTA, dyslipidémies, diabète, syndrome d'apnées du sommeil, ...) et prises en charge.

#### 4.3.6. Prise en charge gastro-entérologique

Durant les premiers mois de vie un reflux gastro-œsophagien (RGO) peut être favorisé par l'obésité. Il doit être pris en charge par le traitement habituel du RGO associé à des mesures hygiéno-diététiques pour stabiliser le poids.

La constipation peut être très importante et nécessiter un traitement laxatif oral au long cours.

#### 4.3.7. Prise en charge des ossifications ectopiques

Il n'y a actuellement aucun traitement pleinement satisfaisant pour les ossifications ectopiques. La chirurgie peut être proposée uniquement pour les ossifications localisées qui ont un retentissement fonctionnel (par exemple une ossification bien circonscrite du talon). La chirurgie peut être suivie de complications ou de récurrence locale. L'indication opératoire doit être discutée au cas par cas. Il n'y a pas de preuve formelle de l'efficacité des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes en 1ère intention, ou en parallèle d'une chirurgie. Une application locale de thiosulfate de sodium a parfois un effet bénéfique sur les ossifications superficielles mais les études manquent pour déterminer le réel bénéfice de cette thérapeutique.

Une étude clinique (NTC 03582800) est en cours pour étudier le bénéfice éventuel d'un traitement par thiosulfate de sodium en injections SC locales pour les ossifications sévères.

#### 4.3.8. Prise en charge neurochirurgicale

Le suivi du périmètre crânien, la réalisation d'un fond d'œil, parfois avec bilan ophtalmologique plus approfondi et les imageries cérébrales (IRM cérébrale ou scanner crânien 3D pour la craniosténose) font partie du suivi des iPPSD. La prise en charge d'une disproportion cranio-encéphalique, si elle est symptomatique, sera chirurgicale.

#### 4.3.9. Prise en charge buccodentaire

L'examen dentaire doit être systématique, suivi d'une prise en charge dentaire et orthodontique adaptée.

#### 4.3.10. Prise en charge neurocognitive / psychologique

Une évaluation neuropsychologique est nécessaire dès l'enfance, en particulier dans le cas d'une iPPSD2 pour repérer des troubles du neurodéveloppement afin de mettre en place si besoin des séances d'orthophonie, de psychomotricité et d'orienter la scolarité en milieu adapté.

Durant la période scolaire, l'encadrement par une auxiliaire scolaire peut être nécessaire ainsi qu'un soutien scolaire.

Certains patients peuvent présenter des troubles de l'attention ou des troubles psychiatriques qui nécessitent une prise en charge par un neuropédiatre ou un pédopsychiatre.

#### 4.3.11. Prise en charge ophtalmologique

Un bilan ophtalmologique est indiqué afin de dépister l'apparition de la cataracte.

De plus, il est décrit des cas d'œdème papillaire au cours de l'évolution, entraînant diplopie, flou visuel et céphalées. Il doit être exploré par imagerie et pris en charge par un traitement par un traitement médical (acétazolamide, après avoir éliminé l'hypertension intracrânienne) et/ou chirurgical (décompression crâniocérébrale).

L'apparition d'une cataracte doit être dépistée et traitée.

#### 4.3.12. Prise en charge ORL

Il semble important de dépister précocement le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) par polygraphie ventilatoire chez ces enfants, afin d'améliorer les performances cognitives, possiblement altérées par la somnolence associée au SAS. En cas de SAS, une ventilation non invasive doit être proposée.

Un audiogramme doit être réalisé au moindre doute concernant une hypoacousie, et avant toute pose d'aérateurs transtympaniques pour des otites séreuses ou moyennes aiguës à répétition. Le patient sera orienté vers un audioprothésiste en cas de surdité nécessitant un appareillage.

### 4.4. Traitement chez l'adulte

#### 4.4.1. Traitement de la résistance à la PTH

Le traitement repose sur les dérivés actifs de la vitamine D (en moyenne 0,5 à 1 µg/j de calcitriol, 1 à 2 µg/j d'alfacalcidol) associés à une supplémentation calcique orale (500 à 1000 mg/j) et des apports alimentaires en calcium suffisants.

L'objectif est de normaliser la calcémie, de maintenir une concentration sérique de PTH à la limite supérieure de la normale en évitant l'hypercalciurie et la néphrocalcinose. En effet, le tubule contourné distal restant sensible à l'action de la PTH, une concentration sérique de PTH légèrement élevée permet de stimuler la réabsorption du calcium à ce niveau. Toutefois, on veillera à ce que les concentrations de PTH ne dépassent pas un certain seuil (si possible, deux fois la norme supérieure) afin de protéger la minéralisation osseuse de ses effets délétères. Les marqueurs du remodelage osseux quand ils sont élevés reflètent une stimulation accrue des cellules osseuses par la PTH. L'obtention d'une calcémie normale peut donc être visée chez ces patients. A noter qu'il peut s'avérer difficile de ramener la concentration de PTH dans les valeurs normales, possiblement en raison d'une résistance associée du récepteur du calcium.

La concentration de 25-OH vitamine D devra être maintenue dans les valeurs souhaitables (20-60 ng/mL) par une supplémentation appropriée.

La prise en charge d'une **hypocalcémie sévère définie par une calcémie < 1,8 mmol/L** (calcémie ionisée < 0,9 mmol/L) **et/ou symptomatologie clinique et/ou des signes ECG**, doit être immédiate et adaptée en fonction de son degré de sévérité. Que ce soit au diagnostic ou suite à une rupture thérapeutique l'hypocalcémie sévère nécessite une prise en charge en urgence selon les protocoles de chaque centre.

Si le patient est asymptomatique et la calcémie supérieure à 1,8 mmol/L, il est possible d'administrer un dérivé 1α-hydroxylé de la vitamine D (d'habitude 1 à 3 µg/j d'alfacalcidol), et du calcium per os (1 à 2 g/j répartis en plusieurs prises).

Au cours de la grossesse, la surveillance clinique et biologique doit être renforcée afin de pouvoir adapter la dose de dérivé actif de la vitamine D. L'objectif est d'éviter l'hypocalcémie maternelle, responsable d'hyperparathyroïdie fœtale et néonatale ainsi

que l'hypercalcémie potentiellement favorisée pendant la grossesse par les effets de la prolactine, de la PTHrP et par l'activation de la vitamine D.

En cas d'apparition de lithiase calcique et/ou de néphrocalcinose, l'ensemble des facteurs de risque doit être évalué et corrigé (volume de diurèse, calciurie, natriurèse, excrétion uréique, oxalurie, citraturie, pH urinaire, osmolarité urinaire le matin qui reflète la répartition des boissons).

#### 4.4.2. Traitement de la résistance à la TSH

Les indications et les modalités de traitement de la résistance à la TSH ne diffèrent pas des hypothyroïdies d'autres causes. Le suivi de ces patients doit néanmoins inclure une recherche de maladie thyroïdienne auto-immune. Les apports en lévothyroxine doivent être adaptés pendant la grossesse, selon les recommandations en vigueur.

#### 4.4.3. Traitement du déficit en GH

Les patients adultes avec déficit en GH sont en théorie éligibles à une substitution par GH. Toutefois, le bénéfice de ce traitement n'est pas prouvé dans cette population et son introduction est donc soumise à la réglementation nationale de chaque pays.

#### 4.4.4. Fonction gonadique, fertilité, ménopause

Des grossesses spontanées sont possibles chez les patientes iPPSD, y compris chez des patientes avec iPPSD2. Le recours à une assistance médicale à la procréation a déjà été rapporté. L'accouchement par voie basse peut être rendu difficile en raison d'un bassin de petite taille ou de mobilité réduite, possiblement en lien avec la présence d'ossifications ectopiques au niveau des hanches.

L'allaitement est possible avec une surveillance renforcée du bébé, notamment de sa bonne prise de poids.

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature sur la prise en charge de la ménopause des patientes iPPSD.

#### 4.4.5. Prise en charge de l'obésité et de ses complications

L'obésité chez les patients iPPSD2 est moins prononcée à l'âge adulte. Les patients adultes avec iPPSD4 et iPPSD5 présentent parfois une obésité de grade III. La prise en charge est multidisciplinaire et repose sur l'éducation thérapeutique avec apprentissage des règles hygiéno-diététiques, celles-ci devant prendre en compte la diminution de la dépense énergétique de repos observée chez ces patients. Un soutien psychologique est utile. Ces mesures doivent être mises en œuvre précocement, même avant l'apparition de l'obésité.

Indépendamment de la présence d'une obésité, le SAS est plus fréquent chez les patients avec iPPSD2 et iPPSD4. Celui-ci doit donc être dépisté à chaque visite par la recherche de symptômes tels qu'un sommeil non réparateur, des ronflements, une somnolence diurne, des troubles de l'attention avec réalisation d'une polysomnographie si nécessaire.

Des troubles du métabolisme glucidique peuvent être observés. Ceux-ci sont en partie liés à l'obésité mais une diminution de la sensibilité à l'insuline a été décrite chez les patients avec iPPSD2, indépendamment de leur IMC. Le diabète de type 2 et l'HTA doivent donc être dépistés régulièrement et traités selon les recommandations en vigueur.

#### 4.4.6. Prise en charge des ossifications ectopiques

Elle est la même que chez les enfants.

#### 4.4.7. Prise en charge neurocognitive / psychologique

A l'âge adulte, une évaluation cognitive par des neuropsychologues et un soutien psychologique peuvent également être utiles.

## 5. Surveillance

### 5.1. Objectifs

- Surveillance de l'observance et l'adhésion au traitement
- Prévention des effets indésirables
- Organiser un suivi adapté à la forme clinique, et planifier le rythme des consultations de surveillance et les examens complémentaires futurs
- Renforcer le support social, scolaire, professionnel

### 5.2. Professionnels impliqués

- Pédiatres
- Médecins généralistes
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Néphrologues et pédiatres néphrologues
- Médecins urgentistes confrontés à un symptôme révélateur de la maladie
- Chirurgiens (en particulier orthopédistes, neurochirurgiens)
- Obstétricien et néonatalogue
- Dentistes, stomatologistes
- Psychologues, neuropsychologues
- Psychiatres, neuropsychiatres
- Diététicienne
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Ergothérapeute

### 5.3. Surveillance biochimique du traitement de la résistance à la PTH

Le traitement est ajusté au départ de façon trimestrielle aux concentrations sériques de calcium, de phosphore ; de PTH et à la calciurie (calciurie des 24 heures et rapport calcium/créatinine sur miction dans les valeurs de la normale, N.B. normes en fonction de l'âge).

La surveillance biologique sera réalisée tous les 3 à 6 mois chez l'enfant puis tous les ans chez l'adulte : PTH, calcémie, phosphatémie, calciurie et rapport calcium/créatinine sur miction. Cette surveillance doit être rapprochée lors de situations particulières : croissance et puberté, grossesse et allaitement, ou encore en cas d'infection aiguë, car la posologie doit être adaptée.

Une évaluation nutritionnelle permettra de s'assurer d'apports en calcium normaux pour l'âge. Un apport en phosphore limité à 100% des apports journaliers recommandés est recommandé en cas d'hyperphosphatémie.

La 25-OH vitamine D et les PAL seront dosées de manière annuelle, pour vérifier l'absence de déficit en vitamine D (cible 20-60 ng/mL, optimum 30-60 ng/mL) et de retentissement osseux, respectivement.

Une échographie rénale sera réalisée au diagnostic puis une fois par an, à la recherche de lithiases rénales et/ou de néphrocalcinose. En cas de suspicion échographique de néphrocalcinose, l'imagerie peut être complétée par un scanner rénal sans injection de produit de contraste.

Le patient et sa famille seront éduqués aux signes cliniques d'alerte d'hypocalcémie devant faire réaliser un bilan sanguin en urgence et une prise en charge adéquate.

#### 5.4. Croissance et puberté

Le retard de croissance est un symptôme des iPPSD2, iPPSD4 et iPPSD5.

Il est recommandé de surveiller la croissance chez l'enfant de façon rapprochée (environ tous les 6 mois) jusqu'à la taille adulte. Une évaluation de la fonction somatotrope (dosage d'IGF1, test de stimulation de la GH) est recommandée dès l'âge de 3 à 6 ans et répétée si nécessaire. La surveillance de la maturation osseuse par bilan radiographique est également recommandée annuellement pour dépister une avance de maturation osseuse pouvant altérer le pronostic de taille. La lecture de l'âge osseux n'est pas appropriée chez les enfants qui ont une brachydactylie ; dans ce cas l'évaluation de la maturation osseuse se fait essentiellement par comparaison avec l'examen précédent.

#### 5.5. Suivi du poids et de l'obésité

Une surveillance régulière de l'IMC et du comportement alimentaire est recommandée (**Tableau 4**). Des programmes éducatifs, ainsi qu'un soutien psychologique, sont recommandés pour les patients et leurs familles en cas d'obésité et / ou de troubles de l'alimentation, même si l'IMC est normal comme stratégie préventive chez ces patients à haut risque.

Un dépistage régulier par questionnaire spécifique des apnées du sommeil est recommandé (questionnaire d'Epworth). Une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie doit être réalisée en cas de signes évocateurs.

Le métabolisme des lipides et du glucose doit être surveillé à un rythme régulier (**Tableau 4**).

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement (**Tableau 4**) avec un brassard de taille appropriée. Les patients hypertendus doivent être traités.

**Tableau 4 :** suivi métabolique et pondéral chez les patients iPPSD

	<b>Nourrisson (jusqu'à 2 ans)</b>	<b>Petite enfance (de 2 à 6 ans)</b>	<b>Enfance et adolescence (6 à 18 ans)</b>	<b>Adulte</b>
Gain pondéral et IMC, comportement alimentaire	✓	✓	✓	✓
Symptômes de SAS	NA	✓	✓	✓
Tension artérielle	NA	✓	✓	✓
Métabolisme glucidique et lipidique <sup>1</sup>	NA	✓	✓	✓

NA : non applicable

✓ Au diagnostic puis annuellement

<sup>1</sup> Bilan métabolique à jeun : glycémie, HbA1c, profil lipidique (cholestérol HDL, LDL et triglycérides); en cas d'anomalie, une HGPO peut être discutée à partir de l'âge de 6 ans.

## 5.6. Ossifications

Un examen cutané systématisé à chaque consultation, par un spécialiste ainsi que l'apprentissage d'un auto-examen par le patient permet de dépister au plus tôt les complications locales. Le bilan d'imagerie n'est en revanche pas systématique et n'est indiqué qu'en cas de lésion douloureuse, ou impliquant une gêne fonctionnelle d'une articulation.

## 5.7. Grossesse

La grossesse chez une patiente iPPSD doit faire l'objet d'une surveillance particulière par une équipe multidisciplinaire en plus du suivi habituel, du fait des résistances hormonales, des modifications anatomiques du bassin, des ossifications ectopiques et du risque de transmission de la maladie. Un conseil génétique doit être proposé. L'hypocalcémie peut entraîner un risque de fausse couche, de travail prématuré, une mortalité périnatale et une hyperparathyroïdie fœtale et néonatale.

Le développement fœtal au 3<sup>ème</sup> trimestre nécessite 25 à 30 g de calcium pour la minéralisation osseuse. Une hypercalcémie peut se développer car la concentration de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D s'élève au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, en raison de la synthèse de celle-ci par le placenta des femmes enceintes, notamment sous l'effet de la PTHrP produite par le placenta et la glande mammaire.

En cas de résistance à la PTH chez la mère, la calcémie totale corrigée selon l'albuminémie, ou alternativement la concentration sérique de calcium ionisé, doit être

surveillée une fois par mois. Le traitement de la mère par dérivés actifs de la vitamine D et calcium doit être adapté pour éviter à tout prix l'hypo- ou l'hyper-calcémie maternelle.

En cas de résistance à la TSH chez la mère le bilan thyroïdien (T4L et TSH) doit être surveillé régulièrement, une fois par mois. Les besoins en lévothyroxine augmentent souvent au cours de la grossesse. Le but est d'adapter la posologie de la lévothyroxine en fonction de la T4L (l'objectif est de viser la moitié supérieure des valeurs normales de la T4).

La croissance foetale doit être particulièrement surveillée lorsqu'il existe un risque que l'enfant à naître soit porteur d'un variant pathogène de *GNAS* sur l'allèle paternel (iPPSD2pat) ou d'une variation pathogène de *PRKAR1A* (iPPSD4) ou *PDE4D* (iPPSD5) car un retard de croissance intra-utérin est alors fréquent. La surveillance échographique est donc à adapter à la clinique et à la hauteur utérine et une échographie supplémentaire de croissance à 28 SA est à réaliser. En fonction de l'atteinte osseuse maternelle, une scanopelvimétrie pourra être utile pour évaluer la forme et les mensurations du bassin osseux maternel et décider de la voie d'accouchement. En cas de RCIU important, la décision du terme et de la voie d'accouchement seront discutés au cas par cas.

Compte-tenu du risque de transmission de l'iPPSD2, la calcémie et le bilan thyroïdien doivent être réalisés sur le sang du cordon à la naissance et surveillés chez le nouveau-né en suite de couches. Le dépistage de l'hypothyroïdie néonatale peut être positif.

Dans tous les cas, un projet de grossesse chez un/une patient(e) iPPSD doit être accompagné d'un conseil génétique approprié, adapté au diagnostic moléculaire du/ de la patient(e) (cf. § [3.5.3](#) Conseil génétique).

Dans les formes les plus sévères de la maladie, selon le contexte et après concertation avec le CRMR du calcium et du phosphate et un centre expert de procréation médicalement assistée, un diagnostic préimplantatoire peut parfois se discuter.

## 5.8. Dents

Une surveillance semestrielle est préconisée durant l'enfance devant les défauts de structures dentaires retrouvés, puis annuelle ou en fonction des signes cliniques à l'âge adulte.

Un bilan orthodontique est nécessaire à l'âge de 6 ans devant le risque accru de décalage des bases squelettiques et de troubles d'éruption dentaire.

## 5.9. Suivi ORL / Ophtalmologique

### – Bilan ORL

La recherche régulière d'un SAS, d'une otite moyenne aiguë, d'une hypertrophie adénoamygdalienne est nécessaire.

Le suivi régulier de l'audition est important pour dépister une surdité de transmission ou de perception, qui peut parfois nécessiter la mise en place de prothèses auditives.

### – Bilan ophtalmologique

L'examen régulier du fond de l'œil est indiqué.

## 5.10. Développement intellectuel et psychologique

Il est recommandé de réaliser une évaluation psychomotrice et neurocognitive au moment du diagnostic et/ou à l'âge préscolaire, en particulier chez les patients iPPSD2, iPPSD4 et iPPSD5 afin d'évaluer et d'anticiper la nécessité d'un suivi dans ces domaines en prévision de l'entrée dans la scolarité notamment.

A l'âge adulte, un suivi par un psychologue et / ou un psychiatre peut être proposé notamment aux patients iPPSD2.

## 5.11. Surveillance neurochirurgicale, risque de craniosténose

Il est donc nécessaire lors de l'examen clinique de surveiller la croissance du crâne à la fois d'un point de vue de la forme et du périmètre crânien et de rechercher les éventuels signes d'hypertension intracrânienne.

## 5.12. Surveillance de l'ostéoporose

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients iPPSD n'est pas connue. Plusieurs facteurs de risque de déminéralisation osseuse peuvent être présents (hyperparathyroïdie prolongée, hypogonadisme, déficit en GH). Toutefois, la densité osseuse semble être normale voire augmentée chez les patients. Il n'y a donc pas d'indication à réaliser d'ostéodensitométrie de façon systématique. Lorsqu'une ostéoporose est diagnostiquée, les facteurs de risque précédemment décrits doivent être corrigés avant d'envisager un traitement spécifique.

## 5.13. Suivi social

### 5.13.1. Associations de patients

K20 (<https://www.associationk20.com/>) est une association nationale à but non-lucratif (loi 1901), composée de bénévoles, de patients et de leurs proches. Cette association a pour but d'informer les patients sur les publications et recherches médicales, et de mieux faire connaître ces maladies très rares pour pouvoir orienter les patients vers les centres de compétence et les centres de référence.

### 5.13.2. Prise en charge ALD

Les iPPSD avec résistance à la PTH peuvent rentrer dans le cadre d'une Affection Longue Durée (ALD) « N°17 : pathologies métaboliques ».

Bien que les iPPSD ne figurent pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la prise en charge en tant qu'ALD peut être accordée sur examen du dossier (CSS, art. L. 322-3 et D. 322-1). Les anomalies dentaires liées à la pathologie entrent également dans le cadre de l'ALD.

### 5.13.3. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

Il est primordial d'assurer une scolarité adaptée aux enfants atteints d'iPPSD. Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) a été instauré par la circulaire n°2003-135 concernant l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de santé. Il peut s'appliquer à partir de l'entrée en crèche, jusqu'au lycée.

Il s'agit d'un dispositif qui est le résultat de la concertation entre toutes les personnes concernées : l'enfant lui-même, sa famille, l'établissement d'accueil, les professionnels de santé qui le suivent, le professionnel de santé rattaché à la structure d'accueil.

En fonction des besoins thérapeutiques de l'enfant, les modalités particulières de la vie quotidienne dans la collectivité sont précisées :

- les conditions des prises de repas, les adaptations nécessaires,
- les interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu,
- les méthodes et les aménagements souhaités.

### 5.13.4. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

Les MDPH sont des groupements d'intérêt public qui ont été créés par la loi n° 2005-102 du 11 février 2005. Dans chaque département, les MDPH accueillent, informent, accompagnent et conseillent les personnes handicapées et leurs proches, leur attribuent des droits. Plus généralement, elles sensibilisent l'ensemble des citoyens au handicap.

Au sein de la MDPH, la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) décide des droits de la personne handicapée. Pour ce faire, elle se fonde sur l'évaluation réalisée par l'équipe pluridisciplinaire et sur le plan de compensation proposé.

En pratique, les patients peuvent remplir un formulaire de demande d'aide auprès de la MDPH dont la notice explicative est disponible auprès de chaque MDPH. Les équipes de la MDPH sont à la disposition des personnes handicapées ou de leur représentant pour les aider dans leurs démarches.

## 6. Conclusion

Les iPPSD regroupent un large spectre de manifestations cliniques à la fois peu spécifiques (petite taille, obésité) et très variées avec des atteintes de plusieurs organes, de l'enfance à l'âge adulte, dont le point commun est un défaut dans la voie de signalisation de PTH/PTHrP/Gs $\alpha$ /AMPc/PKA. Le terme de « pseudohypoparathyroïdie » n'étant plus adapté pour décrire l'ensemble de ces maladies, nous avons fait le choix d'utiliser la nomenclature iPPSD qui reflète mieux les bases moléculaires et la diversité clinique de ces pathologies.

La connaissance des critères majeurs et mineurs est essentielle dans la démarche diagnostique, qui comprend une dimension clinique, moléculaire et radiologique.

Le traitement chez l'enfant et l'adulte implique le traitement de la résistance à la PTH et aux autres hormones, une prise en charge de l'obésité et des troubles neurocognitifs, ainsi qu'une surveillance systématique des complications.

Bien que les iPPSD soient des pathologies rares, leurs manifestations doivent être connues des différentes spécialités médicales, afin de ne pas retarder le diagnostic et permettre une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire adaptée au patient. Cette prise en charge est souvent orchestrée par le spécialiste expert du centre de compétence ou de référence, mais concerne toutes les spécialités impliquées par un symptôme révélateur ou associé de la maladie, ou sa surveillance pour obtenir une coordination efficace de tous les professionnels de santé. En cas de projet de grossesse, un conseil génétique préconceptionnel est nécessaire.

## Annexe 1 : Normes des valeurs du métabolisme phosphocalcique selon l'âge

La calcémie peut être difficile à interpréter car la mesure vraie de la calcémie concerne la fraction biologiquement active, c'est-à-dire la calcémie ionisée. La mesure de la calcémie totale prend en compte le calcium lié aux protéines plasmatiques, ou aux anions.

En cas de doute, une mesure directe de la concentration de calcium ionisé (non remboursé en laboratoire de ville) peut être proposée en milieu hospitalier, en respectant les conditions préanalytiques de prélèvement et d'acheminement de l'échantillon.

La phosphatémie varie normalement selon un rythme circadien : chez l'adulte, la phosphatémie s'élève après 11 h du matin pour atteindre dans l'après-midi une valeur environ 0,3 mmol/L plus élevée que celle du matin ; une seconde phase d'ascension débute vers 20 h, atteignant un pic nocturne vers 2-3 h, puis la phosphatémie diminue de manière continue pour atteindre sa valeur minimale entre 8 et 10 h. Les valeurs de référence ont été déterminées à partir d'échantillons prélevés à jeun le matin, au moment où la phosphatémie est minimale. Chez l'enfant, la phosphatémie varie de manière similaire.

	<b>&lt; 2 ans</b>	<b>4-10 ans</b>	<b>10-18 ans</b>	<b>Adulte</b>
Calcémie (mmol/L)	2,25-2,65	2,25-2,55	2,25-2,55	2,25-2,55
Calcémie ionisée (mmol/L)	1,15-1,40	1,15-1,35	1,15-1,3	1,15-1,3
Phosphatémie (mmol/L)	1,3-2,2	1,2-1,7	1,1-1,8	0,8-1,5
PTH (pg/mL)*	10-60	10-60	10-60	10-60
Calciurie/créatininurie (mmol/mmol)	< 1	< 0,5	< 0,5	< 0,5

\* plusieurs kits différents de dosage de la PTH existent : en fonction du fabricant, les valeurs peuvent être extrêmement différentes. Il faut donc toujours se référer aux normes utilisées par le laboratoire d'analyse médicale qui effectue la mesure, adaptées à la technique utilisée<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant 2<sup>e</sup> édition. Garabedian M., Mallet E., Linglart A., Lienhardt A. Médecine Science Publications Lavoisier, 2011

## Annexe 2 : Calcul du TRP et TmP/GFR

Le TRP (ou Taux de Réabsorption du Phosphore) se calcule selon la formule suivante :

$$\text{TRP} = (1 - (\text{phosphate urinaire} \times \text{créatinine sérique}) / (\text{phosphate sérique} \times \text{créatinine urinaire})) \times 100$$

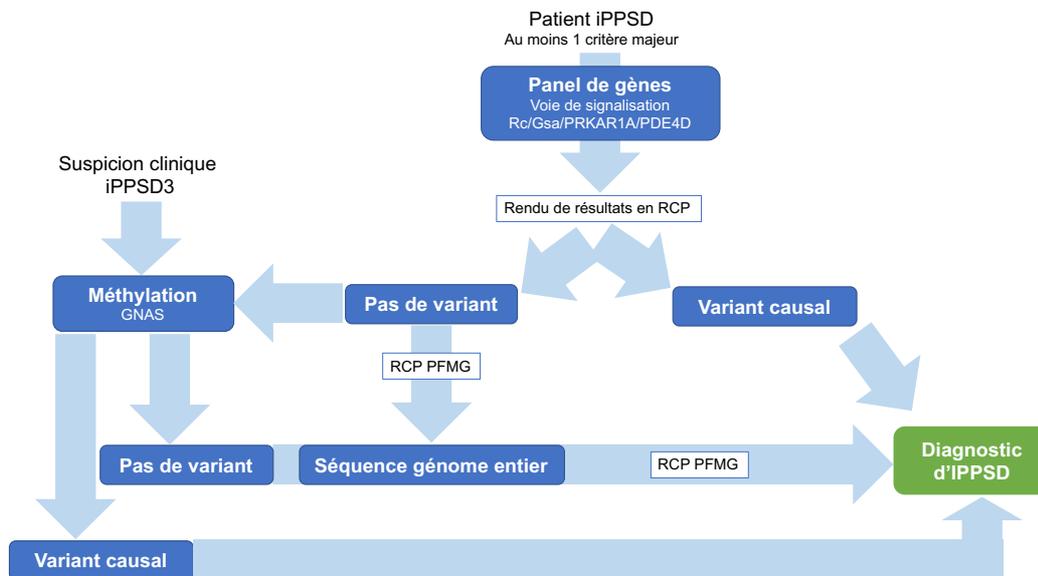
NB1 : attention à la cohérence des unités (en mmoles), différence entre la créatininémie, en  $\mu\text{mol/l}$  et la créatinurie, en  $\text{mmol/l}$

NB2 : en cas de doute sur les valeurs de TRP (si elles ne sont pas franchement anormales, il faut évaluer le TmP/DFG, qui traduit le seuil rénal de réabsorption du phosphate. De manière simple, on peut des calculateurs disponibles sur internet. Pour calculer la valeur du TmP/GFR, ce lien peut être utilisé :

[http://www.baspath.co.uk/calculations/renal\\_tubular\\_reabsorption\\_of\\_ph.htm](http://www.baspath.co.uk/calculations/renal_tubular_reabsorption_of_ph.htm)

## Annexe 3 : Démarche de diagnostic moléculaire

Conduite diagnostique chez un patient atteint d'iPPSD. PFMG : plan France Médecine Génomique ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.



## Annexe 4 : Liste des laboratoires de génétique spécialisés qui proposent un panel de gènes permettant le diagnostic des différentes formes d'iPPSD

Ce tableau ne se veut pas exhaustif car il ne répertorie pas les laboratoires qui ne séquentent qu'un seul des gènes impliqués.

Ville	Adresse laboratoire	Biologiste responsable	Méthylation GNAS	Panel de gènes iPPSD NGS
Bicêtre	Service de Génétique, Pharmacogénétique et Hormonologie AP-HP, Hôpital Bicêtre 78, rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex	Dr Bruno FRANCOU	Oui	Panel métabolisme phosphocalcique
Paris	Service de génétique et biologie moléculaires AP-HP, Hôpital Cochin 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS	Dr Céline GAUCHER	Non	Panel troubles du métabolisme dentaire
Caen	Service de génétique - pôle de biologie CHU Avenue de la Côte de Nacre CS 30001 14033 CAEN cedex 9	Dr Arnaud MOLIN Dr Richard NICOLAS	Oui	Panel PHP et hypoparathyroïdies isolées et syndromiques

## **Annexe 5 : Coordonnées de l'association K20**

[www.associationk20.com](http://www.associationk20.com)

Présidente : Guillemette Devernois

Secrétaire : Pierre Alexandre Devernois

Trésorier : Timothée Choplin

Adresse : Association K20

10 route du Moulin Neuf

78760 JOUARS PONTCHARTRAIN

## **Annexe 6 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS**

Ce travail a été coordonné par le Pr Peter Kamenický et le Pr Agnès Linglart, centre de référence CaP AP-HP Bicêtre Paris Saclay (voir [site de la filière OSCAR](#)).

Liste des personnes ayant participé à l'élaboration de ce PNDS (rédaction/relecture) par ordre alphabétique :

Pr Catherine Adamsbaum, radiologue pédiatre, AP-HP Bicêtre Paris Saclay

Dr Cyril Amouroux, pédiatre, CHU Montpellier

Pr Justine Bachetta, néphro-pédiatre, HCL Lyon

Dr Céline Bellesme, neuro-pédiatre, AP-HP Bicêtre Paris Saclay

Dr Anne Blanchard, néphrologue, AP-HP HEGP

Pr Karine Briot, rhumatologue, AP-HP Hôpital Cochin

Pr Catherine Chaussain, chirurgien-dentiste, AP-HP Hôpital Bretonneau

Dr Patrick Choplin, médecin généraliste

Dr Gianpaolo De Filippo, pédiatre, AP-HP hôpital Robert-Debré

M. Alexandre de Sousa, association K20

Pr Federico Di Rocco, neurochirurgien, HCL Lyon

Pr Thomas Edouard, pédiatre, CHU Toulouse

Dr Bruno Francou, généticien, AP-HP Bicêtre Paris Saclay

Dr Iva Gueorgieva, pédiatre, CHRU Lille

Pr Pascal Houillier, néphrologue, AP-HP HEGP

Dr Soo Kim, ORL, AP-HP Bicêtre Paris Saclay

Dr Anne-Sophie Lambert, pédiatre, AP-HP Bicêtre Paris Saclay

Dr Anne-Lise Lecoq, endocrinologue, AP-HP Bicêtre Paris Saclay

Pr Elvire Le Norcy, chirurgien-dentiste, Hôpital Bretonneau  
Pr Laetitia Martinerie, pédiatre, Hôpital Robert Debré  
Dr Valérie Merzoug, radiologue pédiatre, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Dr Arnaud Molin, généticien, CHU Caen  
Pr Jérôme Nevoux, ORL, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Mme Hermine Parker, psychologue, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Dr Lucile Levallant, pédiatre, CHU Angers  
Dr Valérie Porquet Bordes, pédiatre, CHU Toulouse  
Pr Marie Victoire Sénat, gynécologue, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Dr Françoise Raynaud, dermatologue, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Dr Anya Rothenbuhler, pédiatre, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Dr Séverine Trabado, biologiste, AP-HP Bicêtre Paris Saclay  
Pr Marie-Christine Vantigham, endocrinologue, CHRU  
Pr Jean-Louis Wemeau, endocrinologue, Lille  
Dr Volha Zhukouskaya, endocrinologue, AP-HP hôpital Cochin

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## **Annexe 7 : Argumentaire**

## Diagnostic

Thème	Source	Commentaires
Prévalence de la PHP	Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan, Nakamura et al., J Epidemiol. 2000 Jan;10(1):29-33.	La prévalence de la PHP au Japon est évaluée à 0,34 pour 100 000 habitants. Chiffre obtenu suite au retour d'enquête de tous les services japonais de médecine interne, pédiatrie, neurologie en 1998 (sur les passages des patients en 1997).
Prévalence de la PHP	Pseudohypoparathyroidism: epidemiology, mortality and risk of complication, Underbjerg et al. Clin. Endocrinol. 2016 (Oxf.) 84,904-911.	La prévalence de la PHP est estimée à 1,1 pour 100 000 habitants au Danemark. Chiffre obtenu par récupération des codages du diagnostic de PHP du registre national des patients en 2011.
Recommandations internationales	Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement, Mantovani et al., Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(8), 476–500.	Premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge de la pseudohypoparathyroïdie et troubles associés.
iPPSD	Parathyroid hormone resistance syndromes - Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs), Elli et al., Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018 Dec;32(6):941-954.	L'ancienne classification des PHP n'est plus adaptée aux connaissances actuelles. Introduction d'une nouvelle classification nommée « iPPSD » pour « Inactivating PTH/PTHrP signalling disorders ».
Diagnostic	Management of pseudohypoparathyroidism, Germain-Lee et al., Current Opinion in Pediatrics 2019, 31(4), 537–549.	Revue du consensus international de 2018. Récapitulatif de la prise en charge diagnostique et thérapeutique globale pour chaque forme clinique.
Présentation clinique	A positive genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with Pseudohypoparathyroidism Type Ia and Pseudo-pseudohypoparathyroidism and 33	Étude de 88 cas de PHP1A (81 patients), PPHP (6 patients) et POH (1 patient) et 27 parents au 1 <sup>er</sup> degré : découverte de 58 mutations de <i>GNAS</i> dont 36 nouvelles

Diagnostic

	newly identified mutations in the GNAS gene, Thiele et al., <i>Molecular Genetics &amp; Genomic Medicine</i> 2014, 3(2), 111–120.	mutations. Signes cliniques les plus fréquents au diagnostic : brachymétabarpie, obésité, retard mental, calcifications, petite taille. Signes biologiques : PTH élevée, hypocalcémie, hyperphosphatémie.
PHP1A – description historique	Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism, Levine et al. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 1980, 94(4), 1319–1324.	Description initiale de la PHP : maladie génétique avec phénotype de OHA avec hypoparathyroïdie avec sécrétions normale de PTH. Étude de l'activité de la protéine Gsa des membranes des érythrocytes de patients PHP. Hypothèse : déficit de la protéine Gsa est à l'origine du désordre génétique.
PHP1A – hypothyroïdie précoce	Pseudohypoparathyroidism Type 1A-Subclinical Hypothyroidism and Rapid Weight Gain as Early Clinical Signs: A Clinical Review of 10 Cases, Kayamba-Kay et al., <i>J Clin Res Pediatr Endocrinol</i> 2016, 8, 432-438.	Chez l'enfant, suspicion clinique de PHP devant un facies rond, une prise de poids rapide, ossifications sous-cutanées, hypothyroïdie. Chez l'enfant plus grand : retard mental, brachydactylie, convulsions, petite taille, résistance à la TSH.
PHP1A – résistance à la PTH	GNAS-Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting, Linglart et al. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> 2013, 79(3), 119–129.	Résistance à la PTH dans les formes de PHP : absente à la naissance, apparition au cours des premiers mois de vie. Définie par hypocalcémie, hyperphosphatémie, sans déficit en Vit D ni insuffisance rénale. Chronologiquement : élévation du phosphate et PTH, puis baisse du calcium.
PHP1A - brachydactylie	Gradual Development of Brachydactyly in Pseudohypoparathyroidism, Virágh et al., <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 2014, 99(6), 1945–1946.	Cas clinique d'une femme âgée de 20 ans : obésité précoce, léger retard de développement, petite taille, brachydactylie apparue évidente à partir de l'âge de 5 ans. Diagnostic de PHP1A à 15 ans. La brachydactylie est un des signes cliniques les

Diagnostic

		plus spécifiques de AHO et PHP, mais peut apparaître plus tardivement dans l'enfance.
PHP1A – petite taille	Paternal <i>GNAS</i> Mutations Lead to Severe Intrauterine Growth Retardation (IUGR) and Provide Evidence for a Role of XLs in Fetal Development, Richard et al., <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 2013, 98(9), E1549–E1556.	Étude sur 55 cas patients présentant une mutation de <i>GNAS</i> (26 PPHP-POH et 29 PHP1A). Importance du retard de croissance intra-utérin quand la mutation <i>GNAS</i> se trouve sur l'allèle paternel.
PHP1A - obésité	Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A, Roizen et al., <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 2016, 101(3), 880–888.	Étude de la consommation énergétique de repos chez 12 patients PHP1A et AHO : 50% en surpoids, 25% obèse. La consommation énergétique de repos est plus faible chez patients PHP1A obèses versus des obèses contrôles.
PHP1A – déficit cognitif	Mental Deficiency in Pseudohypoparathyroidism Type I Is Associated with <i>Ns</i> -Protein Deficiency, Farfel et al., <i>Annals of Internal Medicine</i> 1986, 105(2), 197.	Étude de 25 cas de PHP : 9 cas sur 14 PHP1A présentaient un retard mental, versus aucun des 11 cas de PHP1B.
PHP1A – déficit cognitif	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of <i>Gsa</i> , Mouallem et al., <i>Clinical Endocrinology (Oxf)</i> 2008, 68, 233-239.	Environ 20-30% des patients PHP1A ne présentent pas de déficit cognitif systématique.
PHP1A – retard de développement	Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism type 1A during childhood, Miyakawa et al., <i>Endocrine Journal</i> 2019, Mar 28;66(3):215-221.	Étude multicentrique sur 22 cas PHP1A suivis entre 2005 et 2015 (évaluation par l'ESID : Enjoji Scale of Infant Analytical Development). retard de langage apparu dans la petite enfance, peut s'améliorer pendant la croissance.

Diagnostic

PHP1C	Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type 1c defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsa-receptor interaction, Thiele et al., Human Mutation 2011, 32(6), 653–660.	PHP1C : activité in vitro de la protéine Gsa est normale. Étude de 32 cas de PHP1C : découverte de 3 mutations p.E392K, p.E392X, p.L388R au sein de 4 familles non apparentées.
PHP1B – résistance à la PTH	Macrosomia, obesity, and macrocephaly as first clinical presentation of PHP1b caused by STX16 deletion, de Lange et al., American Journal of Medical Genetics 2016 Part A, 170(9), 2431–2435.	Cas clinique d'un patient PHP1B : découverte d'une micro délétion de 3-kb <i>STX16</i> . Présentation clinique initiale avec macrosomie, macrocéphalie, obésité précoce, résistance à la PTH. Parfois apparition d'une hypothyroïdie avant la résistance à la PTH.
PHP1B – OHA, GNAS	Epigenetic Defects of GNAS in Patients with Pseudohypoparathyroidism and Mild Features of Albright's Hereditary Osteodystrophy, De Nanclares et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(6), 2370–2373.	Étude de 4 cas de PHP1B : résistance à la PTH, résistance à la TSH, présentation de signes cliniques modérés de AHO, et découverte de méthylations de <i>GNAS</i> . Chevauchement des présentations cliniques de PHP1A et 1B.
PHP1B – ossifications sous-cutanées rares	Quantification of the methylation at the GNAS locus identifies subtypes of sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b, Maupetit et al. Journal of Medical Genetics 2011, 48(1), 55–63.	Étude de 19 cas PHP1B : un seul patient présentait des ossifications sous-cutanées.
PHP1B - Grossesse	Pseudohypoparathyroidism Type 1b in Pregnancy, Seki et al., Gynecologic and Obstetric Investigation 1999, 47(4), 278–280.	Cas clinique d'une femme enceinte de 24 ans présentant une PHP1B : 1ère grossesse sans particularité et seconde grossesse 2 ans plus tard. Nécessité d'ajuster le dosage de calciférol chez les femmes enceintes, car le taux de 1,25(OH) <sub>2</sub> D augmenterait surtout au 1er et 2ème trimestre.

Diagnostic

PHP2	Pseudohypoparathyroidism Type II: A Possible Defect in the Reception of the Cyclic AMP Signal, Drezner et al., New England Journal of Medicine 1973, 289(20), 1056–1060.	PHP2 : présence d'un taux élevé d'AMPc en réponse à l'injection de PTH exogène, mais avec une réponse phosphaturique déficiente.
PHP2	Dissociation between the Effects of Endogenous Parathyroid Hormone on Adenosine 3'5'Monophosphate Generation and Phosphate Reabsorption in Hypocalcemia due to Vitamin D Depletion: An Acquired Disorder Resembling Pseudohypoparathyroidism Type II, Rao et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1985, 61(2), 285–290.	Étude de 6 patients PHP2 : hypothèse de l'implication d'un déficit en vitamine D dans la physiopathologie de la PHP2.
PPHP	Paternal GNAS Mutations Lead to Severe Intrauterine Growth Retardation (IUGR) and Provide Evidence for a Role of XLAs in Fetal Development, Richard et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013, 98(9), E1549–E1556.	Description clinique : AHO sans résistance à la PTH, petit poids et taille de naissance fréquents.
PPHP – ossifications sous-cutanées	Congenital plate-like osteoma cutis of the forehead: an atypical presentation form, Tresserra et al., Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 1998, 26(2), 102–106.	Cas clinique d'un cas de PPHP : ossification sous-cutanée sur le front. Formation osseuse extra-squelettique, parfois présente dès la naissance.
PPHP – résistance à la PTH	Evidence of hormone resistance in a pseudo-pseudohypoparathyroidism patient with a novel paternal mutation in GNAS, Turan et al., Bone 2015, 71, 53–57.	Cas clinique d'un cas de PPHP : retard de croissance intra-utérin initial, signes de AHO, petite taille, découverte d'une résistance à la PTH entraînant une confusion diagnostique avec PHP1A.

Diagnostic

OHA – description clinique historique	Pseudohypoparathyroidism - an example of "Seabright-Bantam syndrome", Albright et al., Endocrinology 1942, 30, 922-932.	Présentation clinique (femme âgée de 28 ans) : convulsions, hypocalcémie, face ronde, petite taille, trapu, malformations des métacarpes et métatarses, obésité, retard mental, ossifications des tissus mous. Découverte de la résistance à la PTH.
OHA – retard de développement	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233-239.	Étude d'une famille avec PHP1A/PPHP sur 3 générations : 79% des cas de PHP1A avait un déficit cognitif, 10% des cas de PPHP.
OHA – retard de développement	Albright's hereditary osteodystrophy, Wilson et al., Journal of Medical Genetics 1994, 31(10), 779–784.	Description historique des patients AHO : petite taille, face ronde, hypoplasie nasale, cou court, ossifications ectopiques, brachydactylie, retard de développement.
OHA - obésité	Albright's Hereditary Osteodystrophy and Pseudohypoparathyroidism, Wilson et al., Seminars in Musculoskeletal Radiology 2002, 06(4), 273–284.	Présentation clinique : enfance quasi-normale, puis fusion épiphysaire précoce, petite taille, obésité fréquente, brachydactylie, calcifications ectopiques, retard mental, convulsions.
OHA - obésité	Immunochemical Analysis of the $\alpha$ -Subunit of the Stimulatory G-Protein of Adenylyl Cyclase in Patients with Albright's Hereditary Osteodystrophy, Patten et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1990, 71(5), 1208–1214.	Critères diagnostiques : petite taille, obésité, face ronde, brachydactylie, ossifications sous cutanées.
OHA - obésité	Body Mass Index Differences in Pseudohypoparathyroidism Type 1a Versus Pseudopseudohypoparathyroidism May Implicate Paternal Imprinting of Gasin the	Étude sur 40 cas de PHP1A et 13 cas de PPHP. Prévalence importante de l'obésité avec caractère spécifique de l'obésité dans la PHP1A (66% dont 90% dans l'enfance), plutôt

Diagnostic

	Development of Human Obesity, Long et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(3), 1073–1079.	que PPHP (30%) contre 32% dans la population générale américaine.
OHA	Parental origin of Gsa gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy, Wilson et al., J Med Genet 1994;31:835-839.	Étude déterminant l'origine parentale des mutations de Gsa chez 2 patientes avec OHA (1 cas sporadique, 1 cas familial).
HOP	Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis, Pignolo et al., The Application of Clinical Genetics 2015, 8, 37-48.	Maladie génétique rare, liée à des mutations hétérozygotes inactivant <i>GNAS</i> , ossifications sous-cutanées précoces, ossifications hétérotopiques évolutives en profondeur, signes de AHO, absence de résistance à la PTH.
HOP	Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification, Adegbite et al., American Journal of Medical Genetics 2008 Part A, 146A(14), 1788–1796.	Étude sur 111 patients présentant des ossifications hétérotopiques : 52 POH sur 111, importance de l'évolution des ossifications hétérotopiques superficielles vers la profondeur.
Acrodysostose	PRKAR1A and PDE4D Mutations Cause Acrodysostosis but Two Distinct Syndromes with or without GPCR-Signaling Hormone Resistance, Linglart et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012, 97(12), E2328–E2338.	Étude sur 16 patients présentant une acrodysostose : 14 mutations de <i>PRKAR1A</i> , 2 mutations de <i>PDE4D</i> , dysplasie squelettique rare peut être associée à des résistances hormonales multiples surtout pour <i>PRKAR1A</i> . Corrélation phénotype-génotype ?
ORL	Sensorineural hearing loss owing to deficient G proteins in patients with pseudohypoparathyroidism: results of a multicentre study, Koch et al., European Journal of Clinical Investigation 2008, 20(4), 416–421.	Étude sur 22 patients PHP en Allemagne (11-56 ans) : 63% avaient une surdité neurosensorielle symétrique (dont 82% chez les sujets femmes). Implication de la protéine G dans le fonctionnement de l'oreille interne ?

Diagnostic

Ophtalmologie	Visual disturbances as a presenting feature of pseudohypoparathyroidism, Reddy et al., Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2013, 17(7), 219.	Cas clinique d'un enfant de 10 ans : découverte de PHP devant œdème papillaire chronique, diplopie, flou visuel, céphalées, associés aux signes de AHO.
Obésité	Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism, Perez et al., J Clin Endocrinol Metab 2018 Nov 1;103(11):4265-4274.	Chez 16 enfants : Obésité liée principalement à une diminution de la dépense énergétique (plus que l'hyperphagie). Par ailleurs, dysglycémie (diminution de la glycémie à jeun et de la résistance à l'insuline, Hba1c diminuée de 0.5%, pendant HGPO pic de glycémie et diminution de la glycémie retardés malgré sensibilité insuline similaire) sans diminution de la sensibilité à l'insuline.
Obésité	<i>GNAS</i> , <i>PDE4D</i> , and <i>PRKAR1A</i> Mutations and <i>GNAS</i> Methylation Changes Are Not a Common Cause of Isolated Early-Onset Severe Obesity Among Finnish Children, Loid et al., Front Pediatr 2020 Apr 7;8:145.	Mutations de <i>GNAS</i> , <i>PDE4D</i> et <i>PRKAR1A</i> et modifications de la méthylation de <i>GNAS</i> ne sont pas une cause fréquente d'obésité sévère précoce de l'enfant.
Obésité	Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for <i>GNAS</i> Mutations and Methylation Changes, Grüters-Kieslich et al., J Clin Endocrinol Metab. 2017 Aug 1;102(8):2670-2677.	Diagnostic de PHP1A et 1B devant une obésité sévère précoce initialement isolée.
Obésité	Classic and Non-Classic Features in Pseudohypoparathyroidism: Case Study and Brief Literature Review, Kuzel et al., Cureus. 2017 Nov 26;9(11):e1878.	Obésité contemporaine d'une hypothyroïdie.
Obésité	Genetic and Epigenetic Defects at the <i>GNAS</i> Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity,	Fréquence de l'obésité précoce dans PHP1A et 1B.

Diagnostic

	Hanna et al., J Bone Miner Res. 2018 Aug;33(8):1480-1488.	
Obésité	Gsa deficiency in the dorsomedial hypothalamus underlies obesity associated with Gsa mutations, Chen et al., J Clin Invest 2017 Feb 1;127(2):500-510.	Mécanisme de développement de l'obésité, diminution de la dépense énergétique sans hyperphagie.
Anomalies cognitives	Impaired amygdala-based learning and decreased anxiety in a murine model of pseudohypoparathyroidism type 1A, Shoemaker et al., Behav Brain Res. 2019 Jul 23;367:53-58.	Exploration des anomalies cognitives dans un modèle murin
Anomalies cognitives	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (2008) 68, 233–239.	Étude de 11 patients PHP1A et PPHP issus d'une même famille (3 générations): troubles cognitifs chez tous les sujets PHP1A (N=5).
Syndrome métabolique	Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases, Corbetta et al., Front Horm Res 2018;49:67-84.	Revue sur le syndrome métabolique dans les pathologies de la parathyroïde.
Syndrome d'apnées du sommeil	Obstructive Sleep Apnea and Otolaryngologic Manifestations in Children with Pseudohypoparathyroidism, Curley et al., Horm Res Paediatr 2018;89(3):178-183.	Augmentation du risque d'apnée chez les enfants PHP1A.
Diagnostic moléculaire	Pseudohypoparathyroidism Type Ia and Pseudo-Pseudohypoparathyroidism: The Growing Spectrum of GNAS Inactivating Mutations. Elli et al., Human Mutation 2013, 34(3), 411–416.	Étude clinique, biochimique et analyse moléculaire de 49 patients présentant une PHP1A et PPHP : dans 30 cas, découverte de 18 mutations de <i>GNAS</i> déjà connues ; dans 19 cas, découverte de 15 nouvelles mutations.
Diagnostic moléculaire	The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients	Réseau européen de data sur les mutations de <i>GNAS</i> : sur 407 patients étudiés (France,

Diagnostic

	Characterized by the EuroPHP Network. Elli et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 23016, 101(10), 3657–3668.	Italie, Espagne), 48% de PHP1A, 46% de PHP1B, 4% de PPHP et 2% de POH.
Diagnostic moléculaire	Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment, Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(10), 3020–3030.	Revue de la littérature sur le diagnostic et traitement de la PHP : mutations possibles sur toute la région codante du gène <i>GNAS</i> (20q13). Mutation moléculaire retrouvée dans environ 80% des cas.
Diagnostic moléculaire	<i>GNAS</i> spectrum of disorders, Turan et al., J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(Suppl 2):58-68.	PHP représente un groupe de maladies rares. Rappel de la classification des PHP. Implication de la protéine Gsa encodée par les exons 1-13 de <i>GNAS</i> .
Diagnostic moléculaire	Recurrent <i>PRKAR1A</i> Mutation in Acrodysostosis with Hormone Resistance, Linglart et al. New England Journal of Medicine 2011, 364(23), 2218–2226.	Étude de 3 cas d'acrodysostose : découverte de la même mutation hétérozygote de novo de <i>PRKAR1A</i> (substitution cytosine-thymidine) sur l'exon 11.
Diagnostic moléculaire	Exome Sequencing Identifies <i>PDE4D</i> Mutations as Another Cause of Acrodysostosis, Michot et al., The American Journal of Human Genetics 2012, 90(4), 740–745.	Étude de 10 cas d'acrodysostose : découverte de 5 mutations de novo de <i>PRKAR1A</i> , 4 mutations de <i>PDE4D</i> (caractéristiques cliniques similaires : hypoplasie nasale, retard mental. Corrélation génotype-phénotype ?
Diagnostic moléculaire	Exome Sequencing Identifies <i>PDE4D</i> Mutations in Acrodysostosis, Lee et al., The American Journal of Human Genetics 2012, 90(4), 746–751.	Séquençage exomique sur 5 cas d'acrodysostose : découverte de 3 mutations faux-sens de <i>PDE4D</i> et 2 mutations de <i>PRKAR1A</i> .
Diagnostic moléculaire	A <i>PDE3A</i> mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome, Boda et al., Journal of Human Genetics 2016, 61(8), 701–703.	Étude d'une famille avec le syndrome d'hypertension et brachydactylie : découverte d'une mutation faux sens du gène <i>PDE3A</i> (exon 4).

Diagnostic

Conseil génétique	Pseudohypoparathyroidism, Linglart et al., Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2018 Dec;47(4):865-888.	Conseil génétique réalisé par des équipes entraînées : nécessité de connaître l'origine parentale de la mutation (transmission maternelle ou paternelle).
Diagnostic biologique	Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels, Jubiz et al., J Clin Invest 1972; 51:2040-2046.	La phosphatémie est au plus bas entre 8h et 10h du matin, et au plus haut entre 2h et 4h du matin. La variation circadienne de cette concentration n'est pas due uniquement à la PTH, mais est renforcée quand sa sécrétion est inhibée.
Diagnostic biologique	Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D, Portale et al., J Clin Invest 1987;80:1147-1154.	Les apports en phosphate sont déterminants dans la variation de la phosphatémie chez les sujets sains. Des variations de ces apports influencent la concentration en 1,25(OH) <sub>2</sub> D.
Diagnostic biologique	Phosphate levels--time for a rethink? Becker et al., Nephrol Dial Transplant, 2009;24:2321-2324.	La variation de la phosphatémie a surtout été étudiée chez des sujets sains (maximum entre 2h et 4h du matin). Mais cette variation est encore mal connue chez les insuffisants rénaux, les dialysés.
Diagnostic biologique	Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study, Ix et al., Am J Clin Nutr 2014; 100:1392-1397.	Chez les insuffisants rénaux, la phosphatémie est la plus élevée entre 16h et 4h du matin, et au plus bas à 8h du matin. Cette variation circadienne peut être modifiée avec l'importance des apports en phosphatée.
Diagnostic biologique	Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency,	Étude chez 8 enfants insuffisants rénaux modérés : les apports en phosphate déterminent les concentrations de 1,25-(OH) <sub>2</sub> D and iPTH.

Diagnostic

	Portale et al., J Clin Invest. 1984 Jun;73(6):1580-9.	
Hypocalcémie après chirurgie bariatrique	Hypocalcemia After Bariatric Surgery: Prevalence and Associated Risk Factors, Shah et al., Surg. 2017 Nov;27(11):2905-2911.	Étude rétrospective portant sur 999 patients : prévalence de l'hypocalcémie après chirurgie bariatrique (3,6% dans cette cohorte). Facteurs de risque identifiés : insuffisance rénale, déficit en Vit D. Nécessité d'une surveillance accrue en post-opératoire.
Hypocalcémie après chirurgie bariatrique	Hypocalcemia after thyroidectomy in patients with a history of bariatric surgery, Chereau et al., Surg Obes Relat Dis. 2017 Mar;13(3):484-490.	Étude rétrospective portant sur 48 patients opérés d'une thyroïdectomie avec ATCD de chirurgie bariatrique (43 femmes, âge moyen 48 ans). Risque augmenté de développer une hypocalcémie post-opératoire (40% dans cette cohorte), surtout lors d'une procédure par By Pass (60%).
Résistance à la PTH	Progressive Development of PTH Resistance in Patients With Inactivating Mutations on the Maternal Allele of GNAS, Usardi et al., J Clin Endocrinol Metab 2017 Jun 1;102(6):1844-1850.	Étude rétrospective portant sur 20 patients iPPSD2 : âge moyen au diagnostic 3,9 ans. Installation progressive d'une résistance à la PTH et hypocalcémie. 1 cas avec ossifications ectopiques dès la naissance, avec ATCD familiaux (diagnostic d'iPPSD2 chez sa grande sœur).
Diagnostic radiologique	GENIN Gilles. Anomalies osseuses constitutionnelles, Sauramps médical, 2008, Montpellier, 667 pages.	Travail de synthèse en accord avec le fonctionnement actuel des centres d'expertise périnatale, iconographie périnatale.

## Traitement

Thème	Source	Commentaires
Recommandations internationales	Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement, Mantovani et al., Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(8), 476–500.	Premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge de la pseudohypoparathyroïdie et troubles associés.
Prise en charge	Management of pseudohypoparathyroidism, Germain-Lee et al., Current Opinion in Pediatrics 2019, 31(4), 537–549.	Revue du consensus international de 2018. Récapitulatif de la prise en charge globale pour chaque forme clinique.
Prise en charge de la résistance à la PTH	European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults, Bollerslev et al., European Journal of Endocrinology 2015, 173(2), G1–G20.	Recommandations européennes : indication des métabolites de la vitamine D (calcitriol) ou analogues (alfacalcidol), suppléments calciques oraux. Objectif de diminuer le taux de PTH au niveau de la normale haute.
PHP1A - Prise en charge de la résistance à la TSH	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233-239.	Malgré le dépistage précoce d'hypothyroïdie, l'introduction rapide du traitement ne permet pas de prévenir les déficits cognitif ou moteur dans la PHP1A.
PHP1B - Prise en charge de la résistance à la TSH	Stimulatory G Protein $\alpha$ -Subunit Gsa Is Imprinted in Human Thyroid Glands: Implications for Thyroid Function in Pseudohypoparathyroidism Types 1A and 1B, Liu et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003, 88(9), 4336–4341.	Variabilité de la proportion de résistance à la TSH dans la population PHP1B. Étude de 22 cas de PHP1B : 10 cas de résistance à la TSH.
Croissance – déficit en GH	Recombinant Human GH Replacement Therapy in Children with Pseudohypoparathyroidism Type 1a: First Study on the Effect on Growth, Mantovani et	Étude sur 8 adolescents PHP1A pré-pubertaires avec déficit en GH : traitement de 3 à 8 ans sous GH recombinant. Efficacité de

## Traitement

	al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010, 95(11), 5011–5017.	l'hormonothérapie maintenue après 3 ans de traitement.
Puberté – fonction gonadique	Genetic Analysis and Evaluation of Resistance to Thyrotropin and Growth Hormone-Releasing Hormone in Pseudohypoparathyroidism Type 1b Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(9), 3738–3742.	Étude de 10 cas de PHP1B : tous les patients présentaient une fonction gonadique normale. Puberté d'évolution normale, et cycles menstruels réguliers chez les femmes incluses.
Fertilité - Grossesse	Reproductive Dysfunction in Women with Albright's Hereditary Osteodystrophy 1, Namnoum et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1998, 83(3), 824–829. doi:10.1210/jcem.83.3.4652.	Étude de 17 femmes PHP1A : 8 cas d'oligoménorrhée, 4 cas de cycles réguliers, 4 cas d'aménorrhée primaire, 1 cas d'aménorrhée secondaire. Dysfonction de la reproduction est fréquente mais non systématique.
Grossesse	Management of pseudohypoparathyroidism in pregnancy: a case report, Guedes et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016, 37(4), 519–520.	Cas clinique d'une femme enceinte de 36 ans PHP1A : surveillance rapprochée en raison du risque lié à l'hypocalcémie. Parfois nécessité d'ajuster le traitement.
Grossesse	Management of Pseudohypoparathyroidism Type 1a during Pregnancy and Labor: A Case Report, Singh et al, Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2012, 1–2.	Cas clinique d'une femme enceinte de 25 ans avec PHP1A : ajustement de son traitement par calcium, car risque d'hypocalcémie et mortalité périnatale. La période de lactation s'accompagne d'une diminution de la dose de calciferol.
Ostéoporose	Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: Direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone, Murray	Cas clinique d'une patiente de 31 ans, diagnostic de PHP à 28 ans. Maintien du remodelage osseux sous PTH sur une biopsie

## Traitement

	et al., Journal of Bone and Mineral Research 2009, 8(1), 83–91.	osseuse. Hypothèse de risque accru d'ostéoporose chez ces patients ?
Obésité	Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A, Roizen et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2016, 101(3), 880–888.	Étude de la consommation énergétique de repos chez 12 patients PHP1A et AHO : 50% en surpoids, 25% obèse. La consommation énergétique de repos est plus faible chez patients PHP1A obèses versus des obèses contrôles.
Obésité	Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study, Wang et al. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2014(1), 21.	Étude de 10 enfants PHP1A : exploration de leurs habitudes alimentaires versus contrôles obèses non PHP. Hyperphagie présente dans les 2 groupes.
Obésité	Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a, Shoemaker et al., International Journal of Obesity 2012, 37(8), 1147–1153.	Étude de 6 enfants PHP1A obèses versus contrôles non PHP : découverte d'une diminution de la consommation énergétique de repos chez les patients PHP1A obèses.
Ossifications ectopiques	Paternally Inherited Inactivating Mutations of theGNAS1Gene in Progressive Osseous Heteroplasia, Shore et al., New England Journal of Medicine 2002, 346(2), 99–106.	Étude de 18 cas de POH : variabilité de la sévérité et de la distribution des ossifications hétérotopiques. La chirurgie peut entraîner des récurrences ou complications mais les amputations sont parfois nécessaires, comme dans le cas d'ankylose sévère.
Ossifications ectopiques	Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases, Schuetz et al., Spinal Cord 2015, 43(10), 604–610.	Étude de 5 cas d'ossifications hétérotopiques : efficacité du pamidronate en post-opératoire (10 à 14 jours) d'une exérèse chirurgicale d'ossifications. Propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antiostéoclastiques.
Ossifications ectopiques	Progressive osseous heteroplasia controlled by intravenous administration of pamidronate,	Cas clinique d'un enfant de 5 ans présentant une POH : administration de pamidronate

## Traitement

	Hou et al., American Journal of Medical Genetics 2006 Part A, 140A(8), 910–913.	depuis l'âge de 21 mois. Effet positif sur l'extension des nouvelles ossifications, permettant d'éviter des chirurgies, mais pas sur les ossifications déjà installées.
Ossifications ectopiques	Treatment of heterotopic ossifications secondary to pseudohypoparathyroid, Guignonis et al., Annales d'Endocrinologie 2015, 76(2), 183–184.	Résultats préliminaires d'une étude exploration l'efficacité du thiosulfate de sodium (TSS) dans le traitement des calcifications et ossifications ectopiques : application locale d'une pommade 25% de TSS.
Brachydactylie	Increased Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in Albright Hereditary Osteodystrophy, Joseph et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(7), 2065–2073.	Étude de 33 cas de AHO : 67% avaient un syndrome du canal carpien (dont 36% d'enfants). Importance de l'ergothérapie dans la prise en charge.
ORL	Increased Prevalence of Sleep Apnea in Children with Pseudohypoparathyroidism Type 1a, Landreth et al., Hormone Research in Paediatrics 2015, 84(1), 1–5.	Étude de 19 cas de PHP1A : 39% présentaient des apnées du sommeil. La prise en charge précoce du SAS permet de prévenir les complications et d'améliorer la qualité de vie.
Bucco-dentaire	Dental and craniofacial features associated with GNAS loss of function mutations, Le Norcy et al., European Journal of Orthodontics 2019, 1-9.	Étude de 19 cas de PHP1A : limitation du développement du massif facial, 89% d'anomalies dentaires (agénésie dentaire, infra occlusion, racines courtes, taurodontisme). Nécessité d'un examen dentaire systématique, et d'une prise en charge dentaire et orthodontique adaptée.
Bucco-dentaire	Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels, Reis et al., Bone 2016, 85, 138–141.	Étude de 19 cas de PHP : 9 cas de défaut primaire d'éruption dentaire. Nécessité d'une prise en charge dentaire spécifique.

## Traitement

Bucco-dentaire	Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism, Ritchie et al. Archives of Disease in Childhood 1965, 40(213), 565–572.	Description des signes cliniques dentaires chez 4 cas de PHP : hypoplasie dentaire, émail fin, racines courtes, couleur terne, défaut d'éruption dentaire.
Fonction cognitive	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233-239.	Anomalies cognitives et psychomotrices chez les patients PHP1A, entraînant un retard de développement et des apprentissages.
Fonction cognitive	Mental Deficiency in Pseudohypoparathyroidism Type I Is Associated with Ns-Protein Deficiency, Farfel et al., Annals of Internal Medicine 1986, 105(2), 197.	Étude de 25 cas de PHP : 9 cas sur 14 PHP1A présentaient un retard mental, versus aucun des 11 cas de PHP1B.
Fonction cognitive	Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism, Bhadada et al., Neurology India 2011, 59(4), 586.	Étude des manifestations neurologiques de 19 cas de PHP : calcifications des ganglions de la base, convulsions, tétanie.
Fonction cognitive	Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment, Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(10), 3020–3030.	Nécessité d'une évaluation psychologique, et d'une aide extra-scolaire pour prendre en charge le retard d'apprentissage ou psychomoteur.
Prise en charge	Pseudohypoparathyroidism, Linglart et al., Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2018 Dec;47(4):865-888.	Objectif de traitement : calcémie à la limite basse de la normale, PTH à la limite supérieure de la normale, 25(OH)vit D dans les valeurs normales. Dépistage et traitement des autres résistances hormonales. Règles hygiéno-diététiques précoces.

## Suivi

Thème	Source	Commentaires
Recommandations internationales	Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement, Mantovani et al., Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(8), 476–500.	Premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge de la pseudohypoparathyroïdie et troubles associés.
Suivi	Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment, Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(10), 3020–3030.	Revue de la littérature sur le diagnostic et traitement de la PHP : surveillance annuelle biochimique (PTH, TSH, calcémie, phosphatémie, calciurie). Chez l'enfant : surveillance rapprochée de la croissance, développement pubertaire, dépistage obésité précoce, évaluation neuropsychologique.
Suivi	Monitoring of hypo- and pseudohypoparathyroidism, Wemeau et al., Annales d'Endocrinologie 2015, 76(2), 185-186.	Apparition de cataracte en rapport avec l'âge et l'ancienneté de l'hypocalcémie. Nécessité de maintenir la calcémie dans les valeurs basses de la normale pour limiter le risque rénal, et néphrocalcinose.
Suivi	Pseudohypoparathyroidism: epidemiology, mortality and risk of complication, Underbjerg et al. Clin. Endocrinol. 2016 (Oxf.) 84,904-911.	Dans la population de PHP : risque augmenté de cataracte, convulsions, infections, troubles neuropsychiatriques. La mortalité, le risque de fracture ou de malignité n'est pas plus élevé que dans la population générale.
Suivi	Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study, David et al., European Journal of Endocrinology, 2019 Jan 1;180(1):71-78.	Complications les plus fréquentes au cours de la surveillance : cataracte, lithiase rénale, néphrocalcinose, calcifications cérébrales, convulsions.
Suivi - Grossesse	Management of pseudohypoparathyroidism in pregnancy: a case report, Guedes et al.,	Cas clinique d'une femme enceinte de 36 ans PHP1A : surveillance rapprochée en raison du risque lié à l'hypocalcémie.

Suivi

	Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016, 37(4), 519–520.	
Suivi - Grossesse	Pseudohypoparathyroidism type 1a in pregnancy, Ochiai et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology 2013, 33(8), 900–900.	Cas clinique d'une femme enceinte de 36 ans avec un diagnostic de PHP1A depuis l'âge de 10 ans : grossesse et accouchement de déroulement normal, pas de récupération de cycles menstruels pendant 1 an en post-partum malgré hormonothérapie.
Suivi - Croissance	Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity, Hanna et al., Journal of Bone and Mineral Research, 33(8), 1480–1488.	Étude rétrospective multicentrique portant sur les données de croissance (naissance à l'âge adulte) de 306 patients PHP1A/PPHP et 220 patients PHP1B patients. Le groupe PHP1A/PPHP présentait une petite taille à la croissance et à l'âge adulte, ainsi qu'une obésité d'apparition précoce et qui perdure à l'âge adulte.
Suivi - Croissance	Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b. Sano et al., Endocrine Journal 2015, 62(6), 523–529.	Cas clinique portant sur la découverte d'un déficit en GH sur des triplets (2 garçons monozygotes PHP1B, et 1 fille) nés à 34 SA, avec une petite taille de naissance.
Suivi - Croissance	Body Mass Index Differences in Pseudohypoparathyroidism Type 1a Versus Pseudopseudohypoparathyroidism May Implicate Paternal Imprinting of Gas in the Development of Human Obesity, Long et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(3), 1073–1079.	Évaluation anthropométrique de 40 patients PHP1A et 13 patients pseudoPHP. Le groupe PHP1A présente un poids, un BMI et BMI Z-scores plus importants significativement par rapport au groupe pseudoPHP.
Suivi - Obésité	Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism, Perez et al., J Clin Endocrinol Metab 2018 Nov 1;103(11):4265-4274.	Chez 16 enfants : Obésité liée principalement à une diminution de la dépense énergétique (plus que l'hyperphagie). Par ailleurs, dysglycémie (diminution de la glycémie à jeun

Suivi

		et de la résistance à l'insuline, Hba1c diminuée de 0.5%, pendant HGPO pic de glycémie et diminution de la glycémie retardés malgré sensibilité insuline similaire) sans diminution de la sensibilité à l'insuline.
Suivi - Obésité	<i>GNAS, PDE4D, and PRKAR1A</i> Mutations and <i>GNAS</i> Methylation Changes Are Not a Common Cause of Isolated Early-Onset Severe Obesity Among Finnish Children, Loid et al., <i>Front Pediatr</i> 2020 Apr 7;8:145.	Mutations de <i>GNAS, PDE4D et PRKAR1A</i> et modifications de la méthylation de <i>GNAS</i> ne sont pas une cause fréquente d'obésité sévère précoce de l'enfant.
Suivi - Obésité	Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for <i>GNAS</i> Mutations and Methylation Changes, Grüters-Kieslich et al., <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2017 Aug 1;102(8):2670-2677.	Diagnostic de PHP1A et 1B devant une obésité sévère précoce initialement isolée.
Suivi - Obésité	Impaired amygdala-based learning and decreased anxiety in a murine model of pseudohypoparathyroidism type 1A, Shoemaker et al., <i>Behav Brain Res.</i> 2019 Jul 23;367:53-58.	Exploration des anomalies cognitives dans un modèle murin.
Suivi – Obésité	Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases, Corbetta et al., <i>Front Horm Res</i> 2018;49:67-84.	Revue sur le syndrome métabolique dans les pathologies de la parathyroïde.
Suivi - Obésité	Obstructive Sleep Apnea and Otolaryngologic Manifestations in Children with Pseudohypoparathyroidism, Curley et al., <i>Horm Res Paediatr</i> 2018;89(3):178-183.	Augmentation du risque d'apnée chez les enfants PHP1A.
Suivi – Obésité	Classic and Non-Classic Features in Pseudohypoparathyroidism: Case Study and	Obésité contemporaine d'une hypothyroïdie.

Suivi

	Brief Literature Review, Kuzel et al., Cureus. 2017 Nov 26;9(11):e1878.	
Suivi – Obésité	Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes, Grütters-Kieslich et al., J Clin Endocrinol Metab 2017 Aug 1;102(8):2670-2677.	Diagnostic de PHP1A et 1B devant une obésité sévère précoce initialement isolée.
Suivi - Obésité	Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity, Hanna et al. J Bone Miner Res. 2018 Aug;33(8):1480-1488.	Fréquence de l'obésité précoce dans PHP1A et 1B.
Suivi - Obésité	Gsa deficiency in the dorsomedial hypothalamus underlies obesity associated with Gsa mutations, Chen et al., J Clin Invest 2017 Feb 1;127(2):500-510.	Mécanisme de développement de l'obésité, diminution de la dépense énergétique sans hyperphagie (déficit G $\alpha$ noyau dorsomédian hypothalamus).
Suivi - Obésité	Hypocalcemia After Bariatric Surgery: Prevalence and Associated Risk Factors, Shah et al., Obes Surg. 2017 Nov;27(11):2905-2911.	Risque d'hypocalcémie chez 3,6% des patients opérés d'une chirurgie bariatrique. Nécessité d'une surveillance accrue pour les sujets à risque d'hypocalcémie (insuffisant rénal).
Suivi - Obésité	Hypocalcemia after thyroidectomy in patients with a history of bariatric surgery, Chereau et al., Surg Obes Relat Dis. 2017 Mar;13(3):484-490.	Les patients aux antécédents de chirurgie bariatrique sont plus à risque de développer une hypocalcémie après thyroïdectomie totale.