

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1993



106 020170 4

THESE N°

167/1

**PSEUDOHYPOPARATHYROIDIE
A PROPOS DE TROIS
OBSERVATIONS PEDIATRIQUES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

CECILE LAROCHE - RAYNAUD

Née le 15 juin 1965 à Argenton sur Creuse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	BOULESTEIX	Président
Madame le Professeur	ARCHAMBEAUD	Juge
Monsieur le Professeur	BOUQUIER	Juge
Monsieur le Professeur	LABROUSSE	Juge
Madame le Docteur	GILBERT	Membre invité
Monsieur le Docteur	RONAYETTE	Membre invité

Esc 3

Sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1993

THESE N°

167

**PSEUDOHYPOPARATHYROIDIE
A PROPOS DE TROIS
OBSERVATIONS PEDIATRIQUES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

CECILE LAROCHE - RAYNAUD

Née le 15 juin 1965 à Argenton sur Creuse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	BOULESTEIX	Président
Madame le Professeur	ARCHAMBEAUD	Juge
Monsieur le Professeur	BOUQUIER	Juge
Monsieur le Professeur	LABROUSSE	Juge
Madame le Docteur	GILBERT	Membre invité
Monsieur le Docteur	RONAYETTE	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et tranfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

**A mon petit Louis,
A Daniel,
A mes parents,**

Merci pour votre soutien constant.

A mes grands-parents,

Dont les voix chères se sont tues.

**A Florence et Olivier,
A Corinne,
A Ted,**

Les compagnons de mes études.

**A Dominique,
A Loréna et Ramiro,
A Béatrice, Françoise, Marie-Claire, Olaf,
Valérie,**

Les compagnons de mon internat en Pédiatrie.

**A Sylvie,
A Anne,**

Merci pour votre exemple.

**A ma famille,
A mes amis,
A toutes les infirmières et personnel soignant,**

Qui m'ont entourée tous les jours.

A tous ces enfants,

Dont le sourire est le plus beau cadeau.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur BOULESTEIX,

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service.

A vous, qui nous avez proposé le thème de cet ouvrage.

A vous, qui nous avez accordé encouragement, confiance, richesse de vos qualités humaines.

A vous dont la grande expérience clinique et la qualité de vos compétences pédagogiques nous ont été précieuses au long de notre formation.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer très respectueusement notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de présider le jury de cette thèse.

A nos juges,

Madame le **Professeur ARCHAMBEAUD**
Professeur des Universités de Médecine interne
Médecin des hôpitaux.

A vous qui avez répondu en nous accordant
l'honneur de juger ce travail,

Nous apportons avec respect le témoignage
de notre gratitude.

A Monsieur le **Professeur BOUQUIER,**

Professeur des Universités de Pédiatrie,
Médecin des hôpitaux,
Chef de service.

A vous dont l'étendue des connaissances nous permet de mesurer le chemin qu'il nous reste à parcourir.

A vous qui nous avez ouvert votre service,
A vous qui nous avez guidé dans notre découverte de la Pédiatrie,
A vous qui nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez accepter ici l'expression de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le **Professeur LABROUSSE,**

Professeur des Universités de Rééducation
Fonctionnelle,
Médecin des hôpitaux,
Chef de service.

A vous qui nous faites l'honneur de juger ce
travail,

Soyez assuré de notre gratitude et de notre
profond respect.

A Madame le **Docteur GILBERT,**

Praticien hospitalier.

Pour la gentillesse, la loyauté et les connaissances qui nous ont donné la passion de cette profession et nous ont permis de progresser tout au long de notre formation, qu'elle reçoive ici le témoignage de notre amitié.

Monsieur le **Docteur RONAYETTE,**

Praticien hospitalier.

Pour la compétence, la disponibilité, la grande pédagogie et la gentillesse qui nous ont aidé à surmonter les difficultés de notre formation, qu'il reçoive ici l'expression de notre sympathie.

PLAN

INTRODUCTION

I - HISTORIQUE

II - OBSERVATION N°1

III - OBSERVATION N°2

IV - OBSERVATION N°3

V - METABOLISME DU CALCIUM

5.1 - Facteurs de régulation

5.1.1) Parathormone

- A) structure des PTH
- B) régulation de la sécrétion de PTH
- C) action de la PTH
 - *action sur le rein*
 - *action sur l'os*
 - *action sur d'autres organes*

5.1.2) Vitamine D

- A) structure chimique
- B) métabolisme, activation
- C) effets biologiques des dérivés hydroxylés
- D) action de la vitamine D :
 - *action intestinale*
 - *action osseuse*
 - *action musculaire*
 - *action rénale*
 - *vitamine D et glandes parathyroïdes*
 - *action sur la croissance*
 - *action sur l'homéostasie phosphocalcique*

5.1.3) Calcitonine

- A) origine
- B) structure chimique
- C) métabolisme
- D) effets physiologiques

VI - PHYSIOPATHOLOGIE

- 6.1 - Caractéristiques générales des protéines G
- 6.2 - Structure des sous-unités alpha, bêta, gamma
- 6.3 - Récepteurs activant les protéines G
- 6.4 - Effecteurs des protéines G
- 6.5 - Altérations des protéines G en pathologie
 - *) modification post traductionnelle des protéines G par des toxines bactériennes
 - *) mutation des gènes codant pour les sous unités alpha
 - *) anomalies secondaires des protéines G

VII - ASPECTS CLINIQUES

OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT

- 7.1 - Poids et taille
- 7.2 - face et cou
- 7.3 - calcifications ectopiques
- 7.4 - anomalies du squelette
- 7.5 - système nerveux central
- 7.6 - autres anomalies endocriniennes
- 7.7 - signes liés à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie
- 7.8 - anomalies dentaires
- 7.9 - autres anomalies

VIII - BIOLOGIE

- 8.1 - hypothyroïdie
- 8.2 - résistance aux gonadotrophines
- 8.3 - autres résistances hormonales

**IX - EXPLORATION DE LA FONCTION PARATHYROIDIENNE
CHEZ L'ENFANT**

- 9.1 - appréciation du taux de parathormone humaine circulante
 - 9.1.a) dosage de la PTH plasmatique
 - 9.1.b) dosage biologique de la PTH humaine
- 9.2 - dosage de la protéine G érythrocytaire
- 9.3 - étude de la réceptivité périphérique rénale à l'hormone parathyroïdienne
 - 9.3.a) appréciation de l'adénosine monophosphate cyclique "néphrogénique"
 - 9.3.b) étude de la sensibilité du récepteur rénal à la PTH : Test d'Ellsworth Howard
 - 9.3.c) étude de la sensibilité du récepteur osseux à la PTH
 - 9.3.d) étude de la réponse plasmatique en $1.25(OH)_2 D_3$ à l'injection de PTH.

X - CLASSIFICATION DES PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES**XI - GENETIQUE****XII - THERAPEUTIQUE**

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADH** : hormone antidiurétique
ADN : acide désoxyribonucléique
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ARNm : acide ribonucléique messenger
ATP : adénosine triphosphate
Ca : calcium
DS : Dérivation standart
EEG : électroencéphalogramme
EMG : électromyogramme
GH : Growth hormone
GTP : guanine triphosphate
HTA : hypertension artérielle
Kg : kilogramme
OHA : ostéodystrophie héréditaire d'Albright
PTH : parathormone
PM : poids moléculaire
PMI : protection médicale infantile
PHP : pseudohypoparathyroïdie
TRH : thyroid releasing hormon
TSH : thyroïd stimulating hormon

INTRODUCTION

La pseudohypoparathyroïdie est une pathologie complexe associant ou non un syndrome de résistance hormonale à un morphotype particulier, l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright du nom de l'auteur ayant individualisé cette entité en 1942.

Depuis cette description initiale, de nombreux cas ont été rapportés dans la littérature, cas isolés ou familiaux.

L'incidence de la pseudohypoparathyroïdie est imprécise mais semble faible : elle est évaluée à 1 cas pour 100000 à un million d'habitants en Californie.

A propos de trois observations dont deux familiales (service de Pédiatrie 1, Professeur BOULESTEIX, CHRU de LIMOGES), nous allons tenter d'élucider la complexité de cette pathologie tant sur le plan physiopathologique que clinique ou génétique.

HISTORIQUE

I - HISTORIQUE

En 1942, ALBRIGHT (2) rapporte trois observations de patients présentant une tétanie, des convulsions, un tableau biologique d'hypoparathyroïdie avec hypocalcémie et hyperphosphorémie. L'administration d'extraits parathyroïdiens n'entraîne ni de réponse hypercalcémique ni phosphaturique. Il qualifie ces malades de pseudohypoparathyroïdiens et suggère que ce syndrome est dû à la résistance des organes cibles à la parathormone. Ces patients ont en outre un morphotype particulier avec petite taille, obésité, faciès lunaire, cou court et un retard mental.

En 1952, sous le terme de pseudopseudohypoparathyroïdie, ALBRIGHT (3) individualise un syndrome où les anomalies dysmorphiques signalées dans la pseudohypoparathyroïdie ne s'accompagnent d'aucune perturbation phosphocalcique et où la réponse à l'injection de parathormone exogène est normale.

C'est MANN en 1962 (58) qui introduit le terme d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT. Il insiste sur les anomalies osseuses constatées au cours de ce syndrome dysmorphique et sur son caractère familial. Déjà pour lui, pseudohypoparathyroïdie et pseudopseudohypoparathyroïdie sont deux aspects cliniques différents d'une même entité.

Ce sont CHASE et AURBACH (19) qui en 1969 commencent à approcher les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome en montrant qu'au cours de la pseudohypoparathyroïdie l'administration de parathormone exogène n'entraîne pas, ou peu, d'augmentation de l'excrétion urinaire d'adénosine monophosphate cyclique.

GREENBERG (34) en 1972 confirme ces résultats. Les auteurs évoquent une absence ou une altération du récepteur adénylcyclasique au niveau des membranes cellulaires des organes cibles de la parathormone.

BELL (7) en 1973 note que l'administration d'un analogue synthétique de l' AMPc accroît la phosphaturie et la calcémie de sujets pseudohypoparathyroïdiens comme celles des sujets normaux. Il ne s'agit donc pas d'une résistance à l'action de l'AMPc mais plutôt d'une réduction de la synthèse d'AMPc.

Les travaux de DREZNER et BURCH (22) en 1978 permettent d'évoquer dans certains cas de pseudohypoparathyroïdie une anomalie d'une protéine liant un nucléotide guanylique et associée à l'adénylate cyclase.

La découverte de la protéine N (BOURNE) (10) ou G (LEVINE) (48) ouvre la voie de nouvelles explorations biochimiques des états pseudohypoparathyroïdiens. Il s'agit d'une protéine régulatrice, liant des nucléotides guanyliques et couplant les récepteurs hormonaux à l'adénylate cyclase. En 1980, deux équipes différentes montrent que chez la plupart des patients pseudohypoparathyroïdiens de type I, l'activité de la protéine G érythrocytaire est réduite d'environ 50 % par rapport à celle de témoins normaux.

De 1980 à 1983 ces mêmes auteurs (10, 48) retrouvent une baisse d'activité de la protéine G dans les plaquettes, les fibroblastes et les lymphoblastes des mêmes sujets pseudohypoparathyroïdiens de type I.

OBSERVATION N°1

II - OBSERVATION N° 1

20

Myriam G... , est née le 23.06.1980 à terme ; son poids de naissance est de 2500 g. Elle a présenté une inhalation méconiale d'évolution rapidement favorable. En juillet 1981, elle présente une pneumonie à pneumocoque. En 1989, elle est vue pour la première fois en consultation dans le service de Pédiatrie 2 (Professeur BOUQUIER, CHRU de LIMOGES) pour bilan de petite taille associée à une constipation.

L'ensemble des explorations paracliniques conclut à un déficit partiel en GH pour lequel un traitement par hormone de croissance est proposé mais refusé par les parents.

Elle est ensuite revue dans le service de Pédiatrie 1 (Professeur BOULESTEIX, CHRU de LIMOGES) en 1990 pour exploration de malaises à type d'absences durant quelques minutes, l'enfant restant debout, le regard vague avec l'impression de ne plus entendre et de ne plus pouvoir parler.

L'examen clinique retrouve alors une fillette de 10 ans pesant 28 Kg, mesurant 122 cm soit -2 DS. L'examen neurologique est normal en dehors de mouvements lents. Il existe un retard scolaire de 2 ans. Sur le plan morphologique, on est frappé par un faciès un peu lunaire associé à une peau sèche. Myriam présente également une brachymétacarpie des 4ème et 5ème doigts et une brachymétatarsie du 4ème orteil. L'ensemble de ces caractéristiques font partie du tableau d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

Le premier EEG réalisé est perturbé avec existence d'ondes paroxystiques bilatérales. Ces anomalies ont motivé un traitement par DEPAKINE et TEGRETOL. Le scanner cérébral retrouve des calcifications des noyaux caudés et lenticulaires avec des microcalcifications de la région frontale droite.

Les examens biologiques mettent en évidence une hypocalcémie à 1,24 mmol/l (2,10 - 2,70 mmol/l) associée à une hyperphosphorémie à 3,82 mmol/l (1,10 - 1,60 mmol/l) et à une élévation des phosphatases alcalines à 417 UI/l (100 - 360 UI/l).

La fonction rénale est normale. "Paradoxalement" à ces premiers résultats, nous retrouvons des chiffres élevés de PTH à 131ng/ml pour des taux de référence inférieurs à 75 ng/ml.

Une exploration radiographique du squelette permet de mettre en évidence une ostéoporose des extrémités des os longs sans signe de rachitisme, sans retard d'ossification. On retrouve également des calcifications des parties molles du pied gauche. Les radiographies du crâne sont normales.

Le bilan endocrinien alors complété détecte une hypothyroïdie avec une TSH élevée à 14 uU/ml (0,2 - 4 uU/ml) et une T4 à 5,2 pg/ml (7 - 17 pg/ml). La scintigraphie thyroïdienne est normale.

Myriam est alors confiée pour exploration du métabolisme phosphocalcique au service du Professeur PAILLARD (Hopital BROUSSAIS à PARIS).

Le premier bilan retrouve une secrétion de PTH très élevée adaptée à l'hypocalcémie associée à des valeurs basses de l'AMPC néphrogénique. La résorption osseuse est abaissée (calciurie à jeûn abaissée). L'étude de la réponse à la parathormone exogène montre l'absence d'élévation de l'AMPC néphrogénique ce qui oriente vers le diagnostic de pseudohypoparathyroïdie de type I.

Elle est ensuite confiée au service d'Endocrinologie Pédiatrique du Professeur CHAUSSAIN (Hopital ST VINCENT DE PAUL à PARIS). Les différentes explorations confirment une hypothyroïdie avec une augmentation nette de la réponse de la TSH au TRH. Il n'y a pas d'anomalie de la fonction ovarienne.

Par contre est constatée une sécrétion limite d'hormone de croissance (la GH passe de 0,2 à 10,6 ng/ml sous glucagon bétaxolol et reste à 8,7 ng/ml sans s'élever à l'épreuve à l'ornithine).

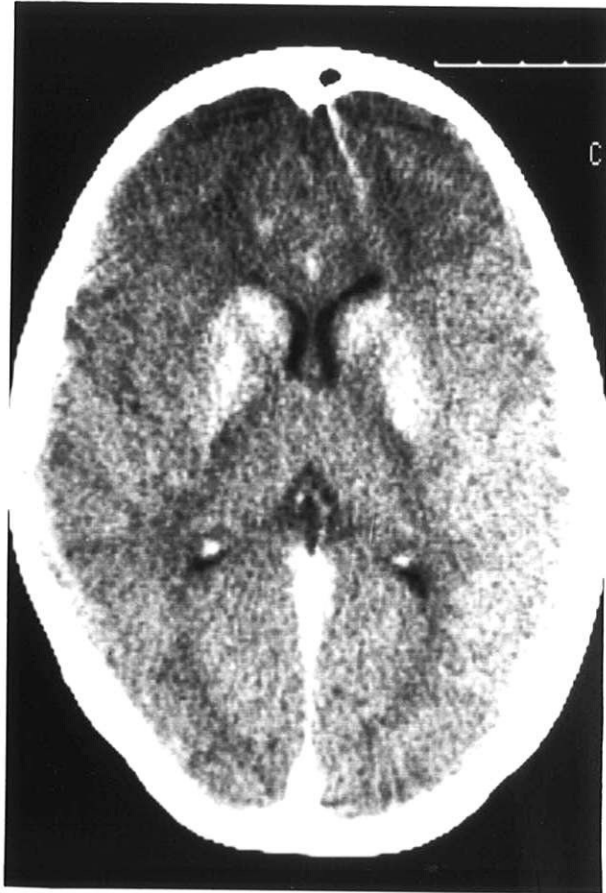
Devant la confirmation du diagnostic de pseudohypoparathyroïdie de type I avec hypothyroïdie un traitement par THYROXINE à la dose de 3 ug/kg/j et vitamine D sous forme de 1 alpha (2 ug/j) est institué.

Progressivement l'équilibre phosphocalcique et thyroïdien sera obtenu grâce à différentes adaptations de posologie. Le traitement anticomitial par DEPAKINE a été progressivement stoppé (arrêt définitif en juin 1993).

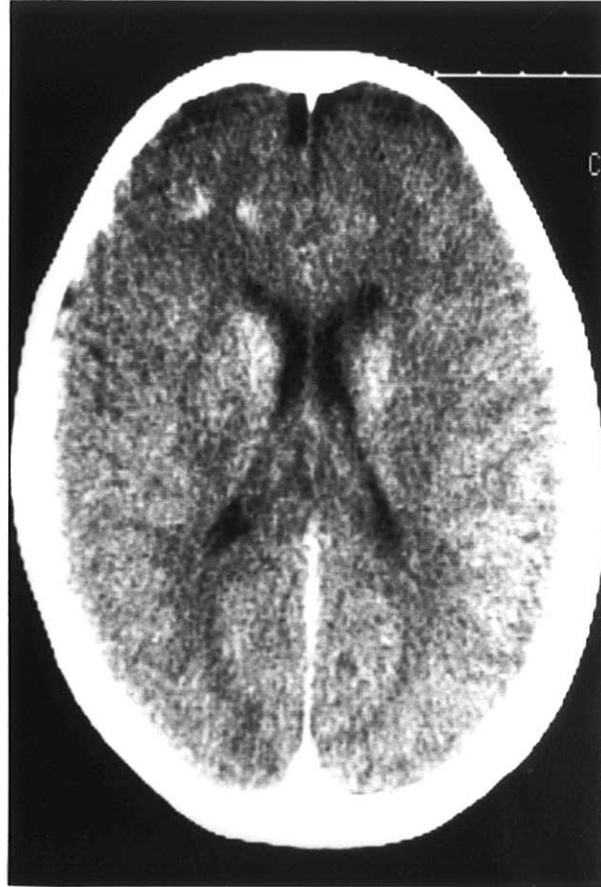
Un dosage de protéine Gs érythrocytaire a été réalisé (Docteur MALLET de ROUEN), retrouvé à 50 % du taux témoin.

Parallèlement une enquête familiale a permis de mettre en évidence un taux de protéine Gs érythrocytaire à 67 % du témoin chez la mère de Myriam qui par ailleurs n'a pas d'anomalie phosphocalcique, ni de signe clinique d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

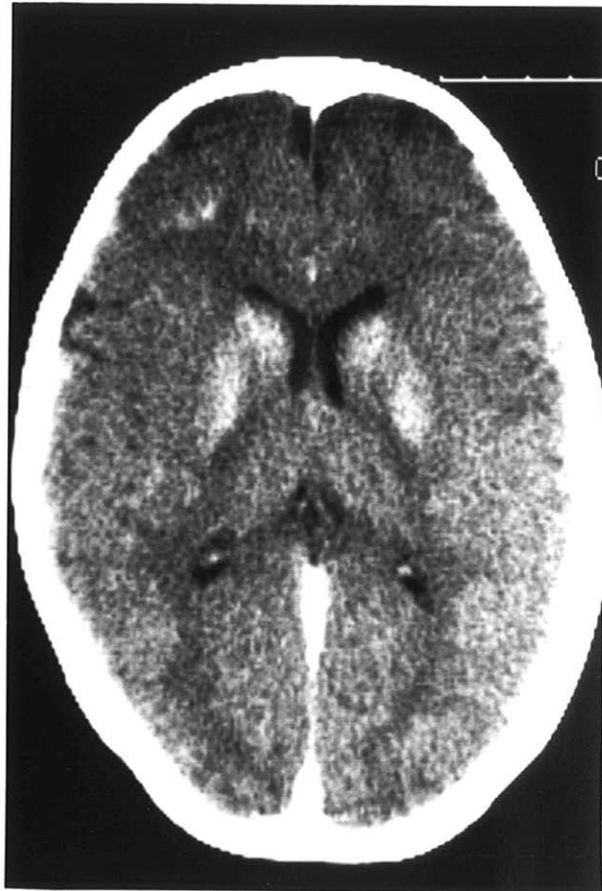
Cette même étude familiale a révélé un métabolisme phosphocalcique normal chez le père de Myriam mais a permis de découvrir une hypocalcémie associée à une hyperphosphorémie chez Mickaël, frère de Myriam qui sera l'objet de notre deuxième observation.



SCANNER CEREBRAL DE MYRIAM. 1990
CALCIFICATIONS DES NOYAUX GRIS CENTRAUX



SCANNER CEREBRAL DE MYRIAM. 1990
MICROCALCIFICATIONS FRONTALES

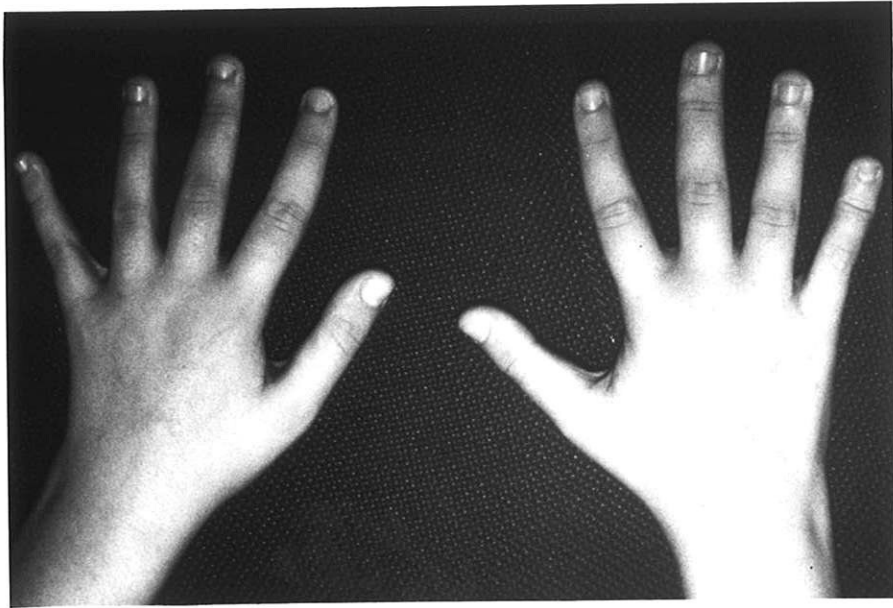


SCANNER CEREBRAL DE MYRIAM. 1990
CALCIFICATION DES NOYAUX GRIS CENTRAUX



RADIOGRAPHIE DU PIED GAUCHE . 1990
CALCIFICATIONS DES PARTIES MOLLES

MYRIAM. 1990
FACIES LUNAIRE



MYRIAM. 1990.
BRACHYMETACARPIE

OBSERVATION N°2

III - OBSERVATION N°2

Mickaël G..., né le 22.04.1977 est le frère cadet de Myriam G...

En 1990, il est vu en consultation dans le service de Pédiatrie 1 (Professeur BOULESTEIX, CHRU de LIMOGES) dans le cadre d'une enquête familiale sur le métabolisme phosphocalcique ; sa soeur présentant une pseudohypoparathyroïdie de type I.

C'est ainsi que l'on découvre chez ce garçon de 13 ans un morphotype pouvant évoquer une ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT : poids 52,200 kg soit + 1 DS, taille 154 cm soit - 1 DS, retard scolaire de 1 an, faciès lunaire, mains courtes avec brachymétopie des 4ème et 5ème doigts, peau sèche, érythrose faciale, dépôts blanchâtres sur l'émail dentaire.

Les explorations biologiques font découvrir une hypocalcémie à 1,8 mmol/l (2,10 - 2,70 mmol/l), une hyperphosphorémie à 2,17 mmol/l (1,10 - 1,60 mmol/l), des phosphatases alcalines normales (261 UI/l pour des taux de référence entre 100 et 360 UI/l).

Le bilan thyroïdien met en évidence une hypothyroïdie avec élévation de la TSH à 7,6 uU/ml (0,2 - 4) et une T4 à la limite inférieure (7,3 pg/ml).

Les radiographies du squelette découvrent des calcifications des parties molles au niveau des poignets, des hanches et des régions latéropéronières.

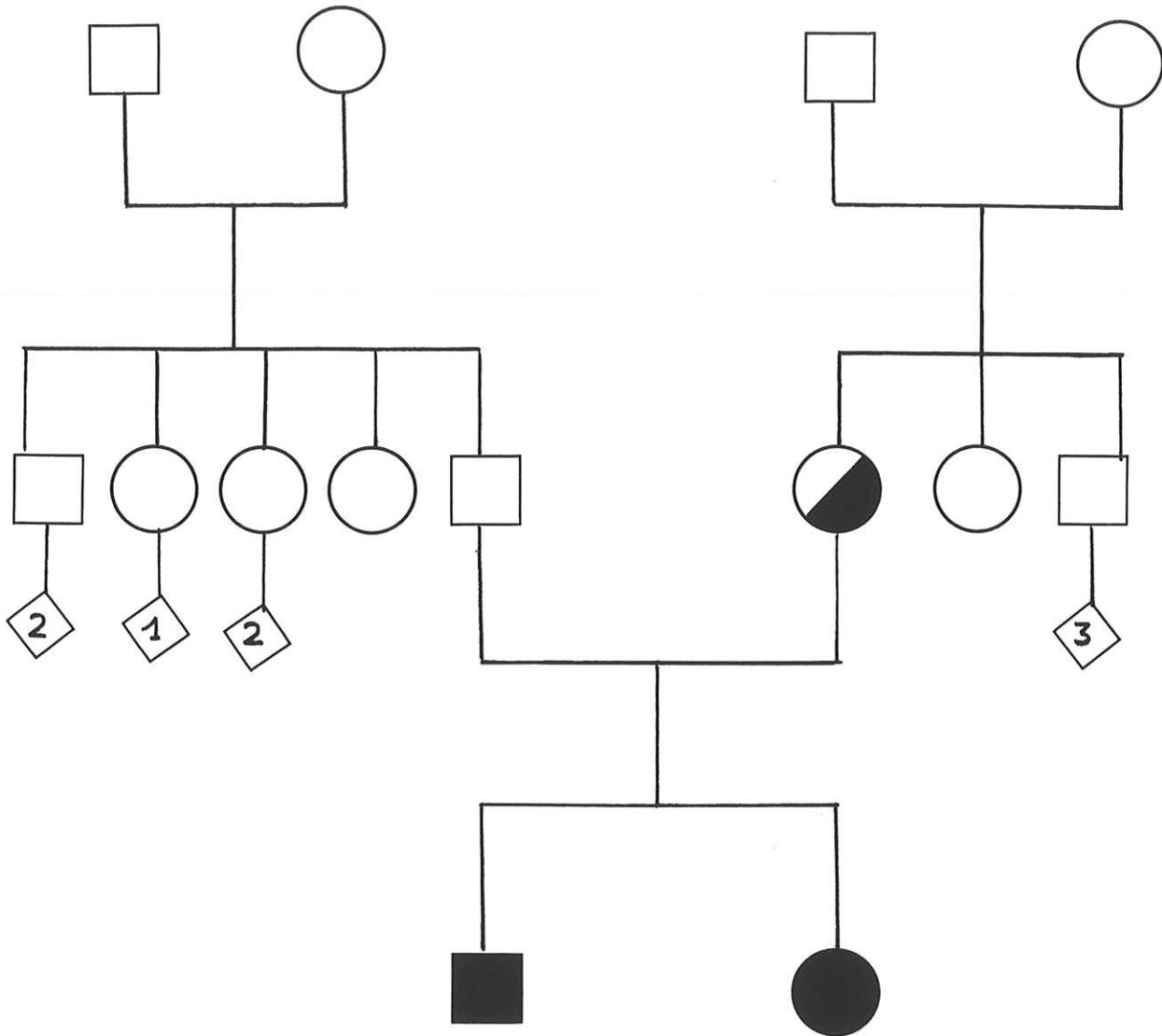
Le scanner cérébral et l'échotomographie abdominale ne montrent pas de calcification.

Une exploration du métabolisme phosphocalcique est réalisée dans le service du Professeur PAILLARD (hopital BROUSSAIS à PARIS) apportant le diagnostic de pseudohypoparathyroïdie de type I avec hypocalcémie, élévation appropriée de la PTH 1 - 84, AMPc néphrogénique normal donc inapproprié à l'hypocalcémie.

Un traitement est alors débuté associant du 1 alpha à la dose de 3 ug/j et de la thyroxine à 100 ug/j en raison de l'hypothyroïdie.

Ce traitement a permis un équilibre progressif du métabolisme phosphocalcique.

En mars 1993, sont apparus de nouveaux nodules sous cutanés localisés à la cuisse droite. Une élévation de la TSH a motivé une augmentation de la posologie de thyroxine.



Arbre généalogique de la famille G...

OBSERVATION N°3

IV - OBSERVATION N°3

Sylvie W....., d'origine gitane est née le 1er mars 1982.

Elle est hospitalisée en avril 1987 en Pédiatrie 1 (Professeur BOULESTEIX, CHRU de LIMOGES) pour convulsion avec perte de connaissance brutale, hypotonie, hypersalivation suivies d'une phase stertoreuse.

L'examen clinique retrouve un bon développement statur pondéral (taille : 111 cm, poids : 20 kgs soit entre + 1 et + 2 DS).

L'examen neurologique est normal.

Un électroencéphalogramme retrouve un tracé de veille et de sommeil ayant un caractère ample et aigu de façon diffuse, toujours un peu plus marqué au niveau de l'hémisphère droit où prédominent les éléments lents et où ceux-ci ont un caractère pointu sans paroxysme véritablement différencié.

Les radiographies du crâne ne montrent qu'une légère déminéralisation diffuse.

Sur le plan biologique existe une hypocalcémie à 1,38 mmol/l (2 - 2,5 mmol/l) avec chute du calcium ionisé à 0,61 mmol/l (1 - 1,5 mmol/l), une hyperphosphorémie à 2,76 mmol/l (1,10 - 1,60 mmol/l), une calciurie basse à 0,16 mg/Kg/j, une phosphaturie basse à 7 mg/kg/j, une élévation des phosphatases alcalines à 642 UI/l (100 - 360 UI/l).

La fonction rénale (créatininémie à 55 μ mol/l) et la protidémie (75 g/l) sont normales. Il n'existe pas de signe biologique de malabsorption (folates, vit B 12, hémoglobine, taux de prothrombine normaux).

On découvre par contre une augmentation du taux de PTH : fragment 53 - 84 à 170 pg/ml (20 - 90 pg/ml), fragment 44 - 68 à 511 pg/ml (80 - 300 pg/ml).

Les radiographies du squelette retrouve une déminéralisation diffuse, l'âge osseux est évalué à 6 ans 10 mois (âge chronologique : 5 ans).

Un traitement par Calcium et Vit D est alors débuté permettant une normalisation du bilan phosphocalcique en 3 mois. Le diagnostic de carence en vitamine D est alors évoqué, l'étiologie de cette carence restant inconnue : absence de signe de rachitisme, enfant suivie par les services de PMI ayant reçu sa vitaminothérapie D conventionnelle.

Cette fillette est ensuite un peu perdue de vue. Elle revient en août 1989 à l'âge de 7 ans et demi pour de nombreuses crises comitiales généralisées. Nous apprenons alors qu'elle est scolarisée dans un institut médico-éducatif. Un traitement anti-comitial par DEPAKINE est débuté.

Une exploration du métabolisme phosphocalcique est réalisée dans le service du Professeur PAILLARD (hopital BROUSSAIS, PARIS) conduisant au diagnostic de pseudohypoparthyroïdie de type I avec hypocalcémie à 1,69 mmol/l, hyperphosphorémie à 2,45 mmol/l, élévation de la PTH à 367 pg/ml (10 - 55), résorption osseuse nette basse (calciurie à jeûn abaissée), absence de réponse de l'AMPc néphrogénique après injection de PTH exogène.

Un traitement par 1 alpha et calcium est alors entrepris permettant une normalisation très progressive du bilan phosphocalcique devenue encore plus difficile du fait d'une mauvaise observance thérapeutique.

Un dosage de protéine Gs érythrocytaire a été réalisé dans le service du Docteur MALLET (ROUEN), retrouvé à 70% de la valeur témoin, ce qui correspond à une baisse significative.

En juin 1990, Sylvie a développé une insuffisance thyroïdienne avec TSH élevée à 7 uU/ml (0,2 - 4 uU/ml). Un traitement par L Thyroxine a donc été mis en route.

L'enquête familiale n'a pu être réalisée encore à ce jour dans ce milieu gitan. Il faut signaler cependant que Sylvie à un frère sourd et muet de naissance, une soeur présentant des yeux véron.

Sylvie présente une pseudohypoparathyroïdie de type I sans les caractéristiques morphologiques de l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT

METABOLISME DU CALCIUM

V – METABOLISME DU CALCIUM

Le calcium est le cation quantitativement le plus important de l'organisme, environ 1 Kg chez l'homme adulte. Son rôle est fondamental car il règle l'activité d'un grand nombre de processus intra et extra cellulaires.

Les mécanismes de régulation du métabolisme calcique sont extrêmement précis : ainsi la dispersion de la calcémie normale est- elle très faible:

$$96 \text{ mg/l} + 4 \text{ mg/l} (2,4 \pm 0,1 \text{ mmol/l})$$

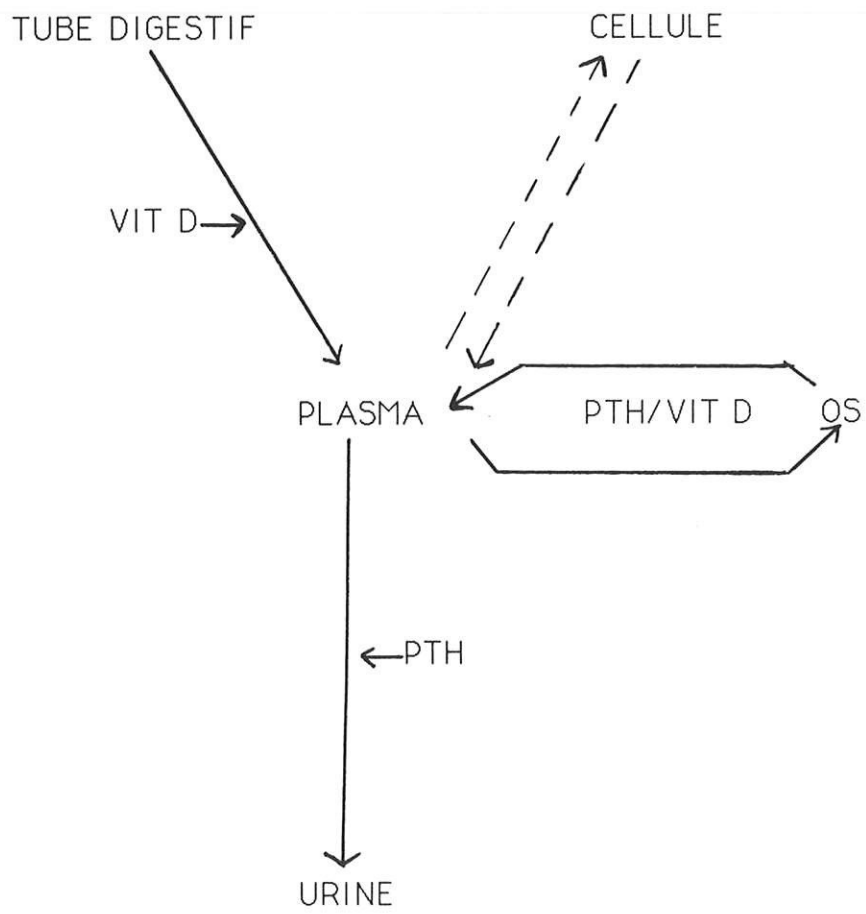
Dans son ensemble le métabolisme du calcium doit être envisagé de la façon suivante (schéma 1) :

- l'homéostasie globale est assurée par la régulation des entrées (absorption digestive) et des sorties (élimination urinaire).

- à l'intérieur de l'organisme, il existe un équilibre (lui aussi soumis à une régulation permanente) entre le secteur plasmatique et le réservoir osseux.

- deux facteurs principaux concourent au maintien de l'homéostasie : la parathormone (PTH), les métabolites hormonaux de la vitamine D (principalement le métabolite dihydroxylé en 1 et 25 ou 1.25 (OH)₂ D).

(schéma 4 et 5)

Schéma 1 (5)

5.1 -FACTEURS DE REGULATION (5, 36, 66)

5. 1. 1) Parathormone

La PTH est élaborée et sécrétée par les glandes parathyroïdes.

Les parathyroïdes dans l'espèce humaine proviennent de la 3ème et de la 4ème poches pharyngiennes. Ces glandes ont une longueur de 3 à 15 mm et un poids total de 40 à 150 mg (ce poids est moitié moindre chez l'enfant). Elles sont brunes ou jaunes. Leur nombre varie de 2 à 6 mais le plus souvent, il est de 4.

Leur position habituelle est près de la trachée à la partie moyenne du corps thyroïde : une paire au dessus et une paire au dessous de l'artère thyroïdienne inférieure. Cependant cette position peut être très variable.

Sur le plan histologique les cellules sécrétrices ont plusieurs aspects :

- les cellules principales sont rondes ou polygonales : on a mis en évidence par immunofluorescence de la PTH dans ces différentes cellules.
- les cellules claires présentant de nombreuses vacuoles,
- les cellules oxyphiles

A) Structure des PTH:

La PTH a une séquence linéaire de 84 acides aminés sans pont disulfure dite séquence 1 - 84 (PM = 9500). La cystine n'entre pas dans sa composition.

L'activité biologique de l'hormone est portée par la séquence peptidique 1 à 34. La séquence minimale requise pour la persistance de l'activité biologique va de l'acide aminé 2 à l'acide aminé 27.

Deux étapes sont connues dans la synthèse intraglandulaire de l'hormone . (schéma 2)

MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Métabolisme de la parathormone. Le rôle de l'os dans le métabolisme de la parathormone n'est pas encore connu avec certitude.

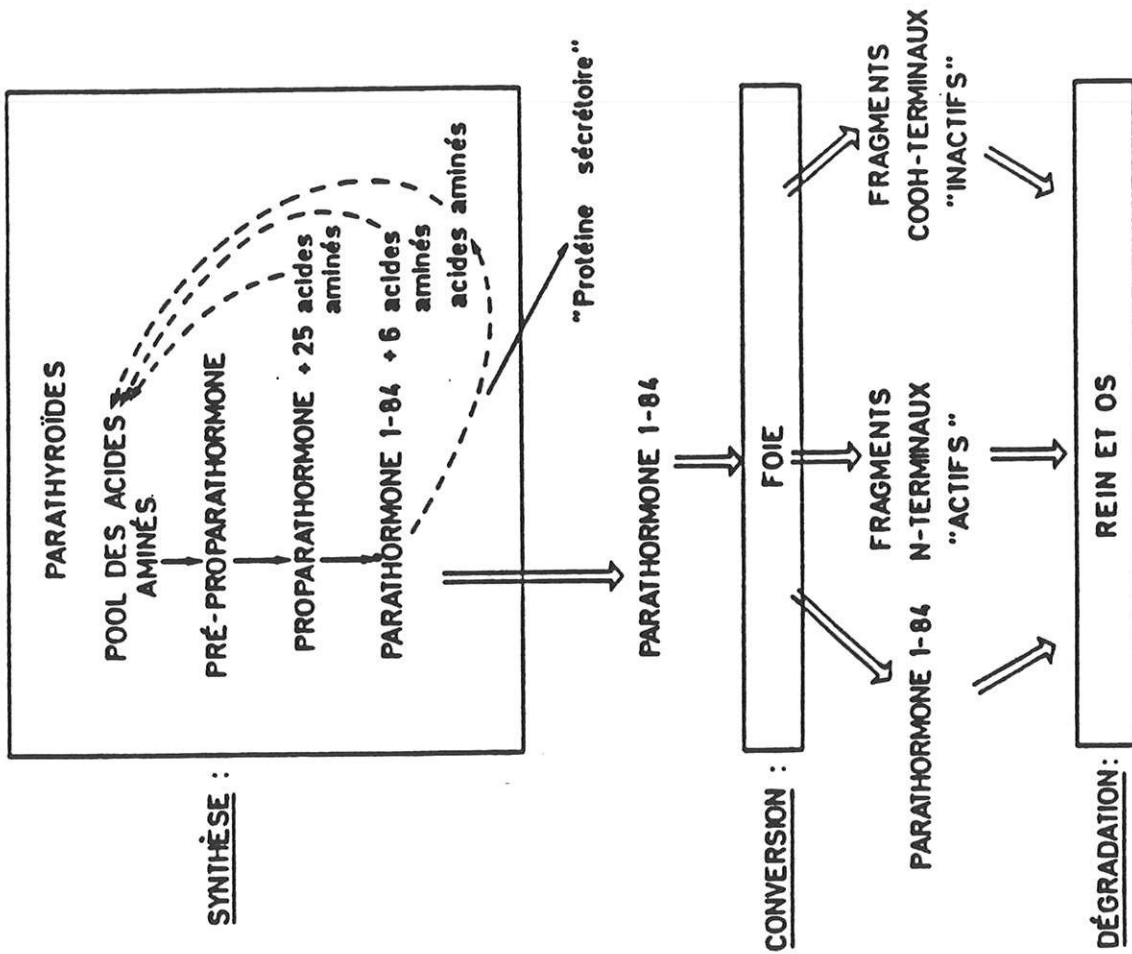


Schéma n°2 (5)

La forme initiale comporte les 84 acides aminés de l'hormone et 31 acides aminés supplémentaires dans la fraction NH₂ terminale.

Cette préproparathormone en concentration très faible dans la glande est transformée en parathormone par clivage des 25 premiers acides aminés. La pro PTH formée de 90 acides aminés est une forme de stockage et le précurseur immédiat de la PTH.

A partir de la glande parathyroïdienne, la forme prédominante qui passe dans la circulation par le plexus veineux est la PTH.

Les parathyroïdes sécrètent aussi une "protéine sécrétoire parathyroïdienne". Il s'agit d'un polypeptide (PM = 70000 daltons), dimère constitué de 2 sous unités identiques.

La fonction de ce polypeptide est inconnue, sa sécrétion se ferait parallèlement à celle de la PTH avec un rapport sécrétoire de 1 molécule du polypeptide pour 3 molécules de PTH.

Dans le sang circulant, on a détecté outre l'hormone 1-84 intacte et ce "polypeptide sécrétoire", des fragments COOH terminaux (dont le plus long ne dépasse pas 47 acides aminés (PM = 7500)) et un fragment NH₂ terminal d'un PM de 3500 daltons qui possède toutes les activités biologiques de l'hormone intacte.

La demi vie de l'hormone 1-84 sécrétée est courte d'environ 20 à 30 minutes. Le sang ne renferme pas d'enzyme capable de dégrader la PTH.

Par contre, trois tissus auraient un rôle dans la dégradation et/ou la conversion de l'hormone 1-84 : la glande parathyroïdienne elle-même, le foie et le rein.

La capacité de la glande parathyroïdienne à stocker la PTH étant limitée, l'hormone est soit sécrétée, soit dégradée en acides aminés par les cellules parathyroïdiennes, par une voie métabolique calcium dépendante. Le fragment NH₂ terminal serait formé dans le foie.

Cet organe ne semble pas intervenir dans la dégradation des fragments COOH et NH₂ terminaux. D'où une augmentation nette de la demi-vie de la PTH et de ses fragments circulants chez les sujets anéphriques.

B) Régulation de la sécrétion de PTH

Le facteur essentiel qui intervient directement sur la sécrétion de parathormone est le calcium ionisé. Une diminution de la sécrétion de parathormone survient en cas d'augmentation de la concentration en Ca, une augmentation en cas de baisse du Ca.

Les ions Ca exercent un effet inverse sur la biosynthèse de l'hormone en agissant sur la pénétration des acides aminés dans les cellules principales.

A côté de cette première voie métabolique, il pourrait en exister une seconde calcium indépendante : in vitro, on observe une hypersécrétion de PTH en cas de baisse du magnésium et une diminution de la sécrétion de PTH en cas d'augmentation. La sensibilité de la glande parathyroïde aux variations de concentration en magnésium est toutefois moitié moindre que sa sensibilité aux variations en calcium.(4)

Le phosphore intervient d'une manière indirecte sur l'activité des glandes parathyroïdiennes. Toute augmentation de la phosphorémie entraîne une diminution du calcium ionisé dans les milieux extra et intra-cellulaires d'où hypersécrétion de PTH. On connaît ainsi le rôle important de l'hyperphosphatémie chez les malades atteints d'insuffisance rénale dans la survenue d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Les dérivés actifs de la vitamine D agissent en élevant la calcémie par leur action sur l'absorption intestinale et la libération du calcium à partir de l'os.

Le 24. 25 dihydroxycholécalférol diminue la sécrétion de parathormone et l'activité de la parathyroïde sur l'os. Des récepteurs spécifiques au 1.25 dihydroxycholécalférol ont été mis en évidence dans les glandes parathyroïdiennes.

Le rôle de ce métabolite serait de sensibiliser les cellules de cette glande aux variations de concentration intra- cellulaire en calcium.

Enfin, ce qui concerne la conversion et la dégradation de la PTH, on sait que l'hypocalcémie stimule la formation de fragments N H2 terminaux actifs par le foie.

C) action de la PTH (schéma 3)

Le rôle fondamental de la PTH est la régulation de la concentration du calcium dans les milieux biologiques par son action sur deux tissus : le rein et l'os.

Actions de la parathormone.

Rein

- Baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore
- Augmentation de la réabsorption du calcium
- Diminution de l'excrétion urinaire des ions H^+ , NH_4^+ et Cl^-
- Augmentation de l'excrétion urinaire de Na^+ , K^+ , CO_3H^- , des citrates, de l'hydroxyproline et des acides aminés
- Augmentation de l'excrétion urinaire de l'AMPc
- Stimulation de la formation de $1, 25(OH)_2D_3$

Os

- Activation des cellules résorbantes, ostéoclastes et ostéocytes
- Accélération de la transformation des préostéoclastes en ostéoclastes et plus tardivement des préostéoblastes en ostéoblastes
- Augmentation de la lyse de la matrice osseuse
- Synthèse accrue d'ADN et d'ARN dans l'endoste
- Stimulation de la libération d'enzymes lysosomiaux
- Formation accrue de citrates et d'acide lactique
- Stimulation de la formation osseuse

Autres organes

- Intestins: augmentation de l'absorption intestinale du calcium (effet indirect)
 - Foie: action précise inconnue; mise en évidence de récepteurs spécifiques
-

- action sur le rein

La PTH a des effets multiples sur le tubule rénal. L'un des plus importants est une baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore qui aboutit à une diminution de la concentration plasmatique en phosphore.

Le site d'action exact (tubule proximal, tubule distal) n'est pas connu.

L'effet stimulant sur la phosphodiurèse a une cinétique rapide : il apparaît 5 à 8 min après injection de PTH et disparaît en 60 à 90 min.

Cette action n'est pas homéostatique mais évite une hyperphosphatémie importante secondaire à l'effet sur le tissu osseux.

En état de normocalcémie comme d'hypercalcémie, la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium. Le site d'action de la PTH sur la réabsorption du calcium serait le tubule distal.

L'action de la PTH sur la réabsorption des bicarbonates, des ions H^+ et NH_4^+ aboutit à une alcalinisation des urines et à une discrète acidose hyperchlorémique.

A ces effets de la PTH sur les transferts tubulaires des ions, il faut ajouter l'action qu'elle exerce sur la formation rénale de 1.25 dihydroxycholécalférol (1.25 $(OH)_2 D_3$). La PTH augmente la transformation rénale de 25 OH vitamine D3 en 1.25 diOH D3 par stimulation de la 1alpha hydroxylase.

- action sur l'os

La parathormone a une action directe sur l'os. Cette action se situe au niveau du tissu osseux profond et vieilli. Sa cinétique est lente et progressive de 0 à 5 heures.

Cette action est homéostatique par le système de rétrocontrôle le plus simple qui soit, puisque la baisse de la calcémie stimule la production de PTH et que l'action de celle-ci élève la calcémie.

En effet, la PTH augmente la résorption osseuse ce qui a pour effet de mobiliser le calcium et le phosphore osseux.

Tandis que ce dernier est rapidement éliminé en raison de l'action rénale de la PTH, le calcium osseux libéré permet l'augmentation de la concentration extra cellulaire de cet ion.

L'action de la PTH sur l'os peut être ainsi résumée :

- activation des cellules résorbantes : ostéoclastes et ostéocytes.
- accélération de la transformation des préostéoclastes en ostéoclastes et plus tardivement des préostéoblastes en ostéoblastes.
- augmentation de la lyse de la matrice osseuse.
- synthèse accrue d'ADN et d'ARN dans l'endoste.
- stimulation de la libération d'enzymes lysosomiaux.
- formation accrue de citrate et d'acide lactique, d'hydroxyproline
- stimulation de la formation osseuse.

Différentes variables interviennent dans cette action osseuse : en particulier la nécessité de la présence conjointe d'un dérivé actif de la vitamine D.

- action sur d'autres organes

La PTH a d'autres organes cibles que le rein et le tissu osseux : la dent, le cristallin, la glande mammaire, les glandes salivaires, les hépatocytes.

L'intestin grêle est un organe cible qui est encore fort discuté. La PTH semble favoriser l'absorption intestinale du calcium.

Cependant un effet direct n'a pu être démontré : il est généralement admis aujourd'hui que cette action est liée à la stimulation par la PTH de la formation de $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$, le métabolite de la vitamine D le plus efficace pour augmenter l'absorption intestinale du calcium.

Ainsi la PTH élève la calcémie par action directe (libération osseuse, réabsorption rénale) et indirecte (stimulation de l'absorption par l'intermédiaire de la $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$). L'excès de phosphore d'origine digestive et osseuse est éliminé grâce à l'action phosphaturiante de la PTH.

(les bases physiologiques du mécanisme d'action de la PTH seront vues plus loin).

5.1.2) VITAMINE D

Les vitamines D sont des substances stéroliques à activité anti-rachitique. Ce sont des vitamines liposolubles.

A) Structure chimique

La vitamine D naturelle est le cholécalciférol ou vitamine D3.

Deux autres substances synthétiques ont l'activité vitaminique : l'ergocalciférol ou vitamine D2 et le tachystérol.

Dans notre espèce où l'apport alimentaire habituel en cholécalciférol (vit D3) est très pauvre, cette substance apparaît comme une prohormone "ultraviolet dépendante" synthétisée dans la zone profonde de la peau située sous la couche pigmentée (vitamine D3 synthétisée par irradiation ultraviolette du 7 déhydrocholestérol du tissu sous cutané).

La vitamine D d'origine alimentaire est absorbée par l'intestin grêle. Le site d'absorption n'est pas encore clairement défini dans le jéjunum pour certains auteurs , surtout dans l'iléon pour d'autres.

La vitamine D endogène est excrétée surtout dans les fécès par excrétion biliaire de dérivés inactifs glycuconjugués et conjugués acides hydrosolubles.

B) Métabolisme-Activation

La vitamine D3 (et probablement la vitamine D2 ou calciférol d'origine alimentaire) est transportée vers le foie où elle subit une première hydroxylation en 25 hydroxyvitamine D3 ou 25 hydroxycholécalférol (25 OH D3).

Le 25 OH D3 est transporté dans le sang par une globuline spécifique qui a une affinité identique pour ce métabolite et pour deux de ses dérivés : le 24.25 et le 25.26 dihydroxyvitamine D3.

Le 25 OH D3 est lui même hydroxylé dans le rein en 1.25 dihydroxycholécalférol (1.25 (OH)₂ D3), en 24.25 dihydroxycholécalférol (24.25 (OH)₂ D3).

La 25 OH D3 1 alpha hydroxylase se trouve exclusivement dans les cellules tubulaires. La localisation intra cellulaire est mitochondriale. La 25 OH D3 24 hydroxylase est également mitochondriale.

Elle est surtout présente dans le tissu rénal mais elle existe aussi dans d'autres tissus (muqueuse intestinale, cartilage).

Le système des hydroxylases rénales du 25 OH D3 est soumis à une régulation qui a été bien étudiée. Le 1.25(OH)₂ D3 lui même bloque sa propre synthèse et stimule celle du 24.25(OH)₂ D3. De plus la baisse de la concentration sanguine (ou intra-cellulaire) en calcium ou en phosphore de même que la PTH stimulent la synthèse de 1.25 (OH)₂D3 et diminuent celle de 24.25 (OH)₂ D3. La calcitonine aurait un effet inverse.

C) Effets biologiques des dérivés hydroxylés

Le 1.25 (OH)₂ D₃ est considéré comme la forme active de la vitamine D₃. Son action biologique sur l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium est plus importante, plus rapide à apparaître que celle du 25 OH D₃.

Le 1.25 (OH)₂ D₃ est aussi plus puissant que le 25 OH D₃ dans son action sur la mobilisation du calcium de l'os tant in vivo qu'in vitro.

Le 24.25 (OH)₂ D₃ possède peu d'activité sur l'absorption intestinale, la mobilisation du calcium et sur la guérison des lésions rachitiques.

D) Action de la vitamine D

- action intestinale

– **Calcium** : l'absorption intestinale du calcium se fait de deux façons : de façon passive sous forme ionisée, de façon active modulée par la présence de vitamine D et plus précisément de 1.25 (OH)₂ D₃. (duodénum, partie supérieure du jéjunum).

En dehors d'une augmentation de la perméabilité de l'intestin grêle au calcium, l'effet majeur du 1.25(OH)₂ D₃ est une augmentation du transfert du calcium de la lumière intestinale vers les cellules duodénales et jéjunales à travers leur bordure en brosse.

– **Phosphore** : un autre effet du 1.25(OH)₂ D₃ est l'élévation de l'absorption intestinale du phosphore.

- action osseuse

Le seul effet direct certain est la mobilisation du calcium et du phosphore de l'os profond. Il semble que cette action sur la résorption osseuse soit "permissive" pour celle de la PTH.

En fait, les relations entre parathormone et vitamine D restent à préciser dans le tissu osseux : le 1.25 (OH)₂ D₃ est moins actif in vivo en l'absence d'hormone parathyroïdienne.

Inversement il est admis que la PTH est incapable de mobiliser les minéraux osseux chez l'animal totalement carencé en vitamine D.

Le calcium ainsi mobilisé est mis à la disposition du milieu extra cellulaire d'une part, d'autre part dans le tissu osseux lui-même, de l'ostéoïde en voie de minéralisation.

La vitamine D a probablement un rôle direct sur la croissance et la minéralisation du squelette puisque au cours du traitement du rachitisme par cette vitamine, on observe initialement un abaissement de la calcémie. On soupçonne à ce propos l'existence d'une action directe du 24.25 (OH)₂ D₃ sur le cartilage de croissance et sur l'os.

- action rénale

A doses physiologiques, le 1.25 (OH)₂ D₃ diminuerait la calciurie en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium, diminuerait la phosphaturie en augmentant la réabsorption tubulaire du phosphore.

- action musculaire

Une augmentation de la concentration musculaire en ATP et en phosphore a été mise en évidence sous l'action de la vitamine D. Elle intervient ainsi dans le tonus et la contraction musculaire par les flux de calcium intra cellulaires qu'elle provoque et sans doute la synthèse de l'ATP qu'elle contrôle.

- vitamine D et glandes parathyroïdiennes

La découverte d'une concentration du 1.25 (OH)₂ D₃ dans les glandes parathyroïdiennes, d'une protéine porteuse du calcium et de protéines cytosoliques liant le 25 OH D₃ et le 1.25 (OH)₂ D₃ dans les cellules parathyroïdiennes fait penser que la vitamine D pourrait contrôler la synthèse et l'excrétion de la PTH.

Il y aurait donc une boucle supplémentaire de régulation entre la synthèse des hormones parathyroïdiennes et la synthèse rénale des formes actives de vitamine D.

- action sur la croissance

Elle serait secondaire à l'action sur la minéralisation osseuse.

- action sur l'homéostasie phosphocalcique

Les effets intestinaux, osseux et rénaux des métabolites actifs de la vitamine D aboutissent à une action majeure : la régulation de la calcémie et de la phosphorémie.

Ainsi lors d'une baisse de la concentration en calcium extra cellulaire, les concentrations en parathormone et en 1.25 (OH)₂ D₃ s'élèvent. (schéma 4 et 5)

Cet effet est suivi d'une augmentation de l'absorption intestinale du calcium ($1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$), de la mobilisation osseuse de cet ion (PTH + $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$) et de la réabsorption tubulaire de calcium. L'élévation de la calcémie qui en résulte freine en retour la sécrétion de PTH.

Elle freine aussi la synthèse de $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ soit directement soit par l'intermédiaire de la concentration abaissée en PTH.

Inversement, une élévation de la concentration extra cellulaire en calcium inhibe la synthèse de $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$, favorise celle de $24.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ et stimule la sécrétion d'une hormone hypocalcémisante, la calcitonine.

Le contrôle précis de la concentration en calcium extra cellulaire est donc sous la dépendance de la vitamine D.

De même si la concentration en phosphore s'abaisse par carence d'apport, il y a stimulation de la synthèse de $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ qui augmente la réabsorption tubulaire rénale, l'absorption intestinale et la mobilisation osseuse de cet ion. Lorsque la concentration en phosphore devient excessive, la synthèse de $1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ est déprimée au profit de celle de $24.25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$.

L'homéostasie du phosphore sanguin dépend donc comme celle du calcium sanguin des modifications du métabolisme rénal du 25OH D_3 .

D) Effets physiologiques

Les deux organes cibles principaux de la calcitonine sont le tissu osseux et le rein.

La calcitonine a une puissante action inhibitrice sur la résorption osseuse, responsable de l'hypocalcémie et de la diminution de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline.

Les membranes des cellules tubulaires du rein possèdent des sites récepteurs pour la calcitonine.

Les effets physiologiques sont l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, du phosphate, du sodium et du potassium et la diminution de l'excrétion urinaire du magnésium.

L'action de la calcitonine sur la calcémie résulte de son effet sur le tissu osseux.

PARATHORMONE, CALCITONINE ET VITAMINE D

Représentation schématique de la distribution et des mouvements du calcium chez l'homme adulte, avec indication de quelques paramètres courants chez l'enfant.

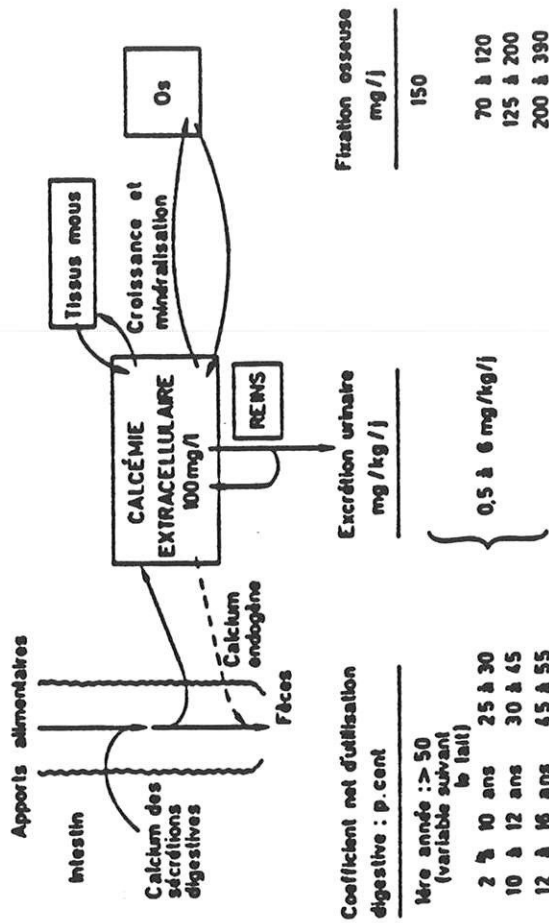


Schéma n°4 (5)

Schématisation de l'homéostasie du calcium.
 ● : augmentation ou activation;
 ⊖ : diminution ou freinage.
 PTH : parathormone.

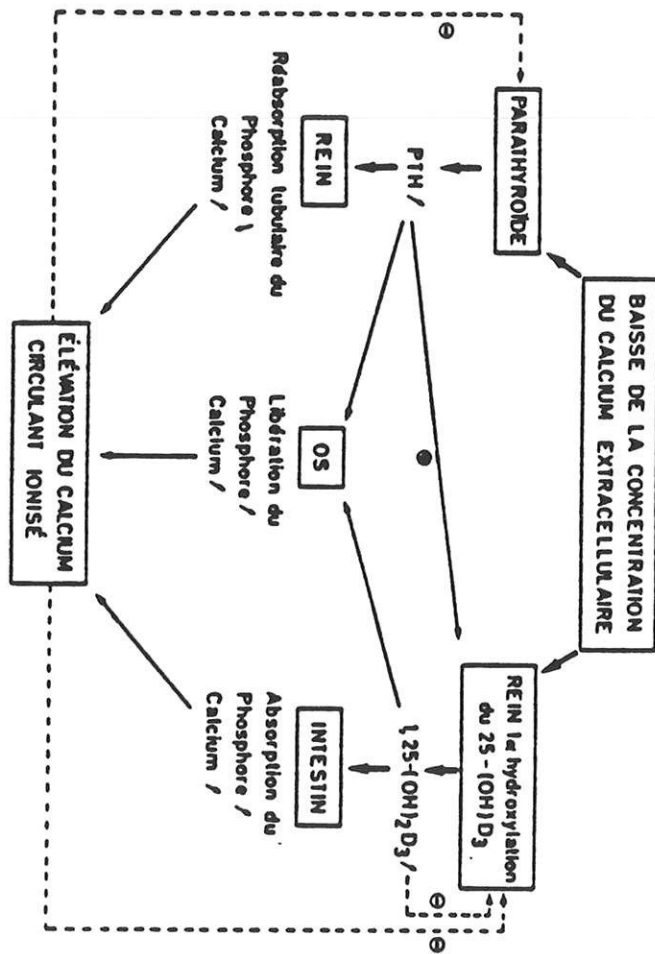


Schéma n°5 (5)

PHYSIOPATHOLOGIE

VI – PHYSIOPATHOLOGIE

Les patients pseudohypoparathyroïdiens (PHP) peuvent présenter un morphotype particulier (Ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT) avec des signes biologiques d'hypoparathyroïdie, ceci associé à des taux augmentés de PTH.

Ainsi ce syndrome serait dû à une résistance des organes cibles, os et rein, à la parathormone.

Ce fut le premier exemple décrit en pathologie humaine de syndrome de résistance hormonale.

La détermination de la résistance hormonale passe par la compréhension du mécanisme d'action de la PTH.

Ce sont CHASE et AURBACH (19) qui ont montré que l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) était le second messenger hormonal de la PTH au niveau de ses organes cibles et qui ont mis en évidence l'absence d'augmentation de l'excrétion urinaire d'AMPC chez les sujets PHP après injection de PTH exogène, contrairement au gradient franc observé chez les sujets normaux ou hypoparathyroïdiens suggérant une anomalie au niveau du récepteur adényl cyclasique.

Ce récepteur membranaire de l'adénylate cyclase comporte en fait trois composants (schéma 6) (56) :

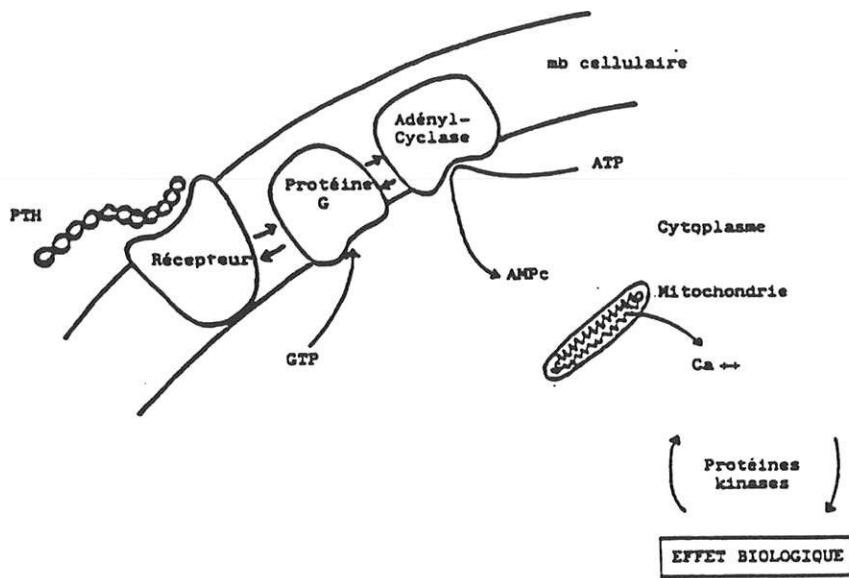
- . le premier est un récepteur hormonal localisé à la partie extérieure de la membrane.

- . le second correspond à l'unité catalytique localisée sur le versant intérieur de la membrane qui active la conversion du couple ATP magnésium en AMPC.

- . le troisième composant localisé au sein de la membrane est une protéine GTP dépendante. Cette protéine G sert de couplage entre le récepteur et l'unité catalytique de l'adénylate cyclase.

Cette protéine a été nommée N par BOURNE et al (1981) (10) et G par LEVINE et al (1981) (48), l'appellation G est la plus utilisée.

La protéine G peut être stimulante (Gs) ou inhibitrice (Gi) du système adényl cyclasique.



- Schéma du mécanisme d'action cellulaire de la parathormone.

6.1 - Caractéristiques générales des protéines G (17)

(schéma 7, 8, 9)

Les protéines Gs ont une structure hétérotrimérique composée de trois chaînes polypeptidiques :

- une chaîne alpha qui contient le site de liaison au GTP et confère à la protéine Gs sa spécificité fonctionnelle pour être activée par le récepteur et influencer l'enzyme effectrice.
- une chaîne beta et une chaîne gamma

Mais alors que les récepteurs sont spécifiques de leur hormone, cette protéine Gs apparaît commune aux systèmes adénylate cyclase de nombreux tissus. (schéma12)

Le rôle des protéines G est de transduire l'information délivrée à l'extérieur de la cellule en couplant certains récepteurs aux effecteurs intra cellulaires. Elles agissent comme des interrupteurs moléculaires qui peuvent se trouver "allumés" ou "éteints" selon l'état du cycle d'hydrolyse du GTP.(52)

Lors de l'activation par le signal extra cellulaire approprié (hormone, neurotransmetteur, odeur, photon lumineux) le récepteur libère le GDP lié à la sous unité alpha et permet ainsi la liaison de cette sous unité alpha au GTP.

La liaison du GTP modifie la conformation de la sous unité alpha, entraîne son activation et provoque la dissociation du complexe beta/gamma.

L'adénylate cyclase ainsi liée au complexe G alpha GTP stimuleur catalyse la formation d'AMPC qui ainsi généré active la protéine kinase qui est sous sa dépendance et qui agira sur l'enzyme responsable de l'effet biologique.

L'inactivation de l'AMPC résulte de l'AMPC phosphodiesterase qui transforme l'AMPC en AMP.

La sous unité alpha a une activité GTPasique qui hydrolyse le GTP et entraîne donc l'inactivation de cette sous unité alpha. Lorsque le GTP est hydrolysé en GDP, le complexe alpha/beta/gamma se reforme ce qui permet un couplage de haute affinité des protéines G avec le récepteur et la reprise du cycle.(76)

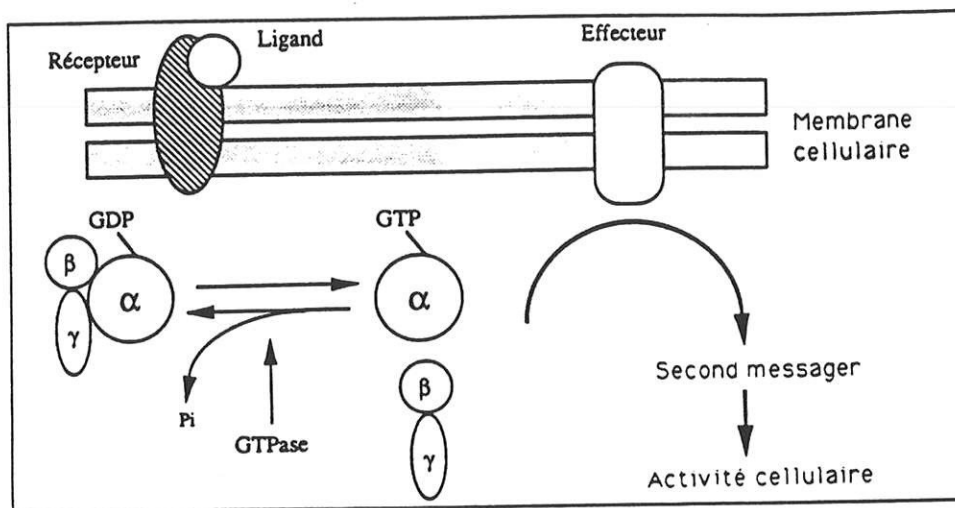
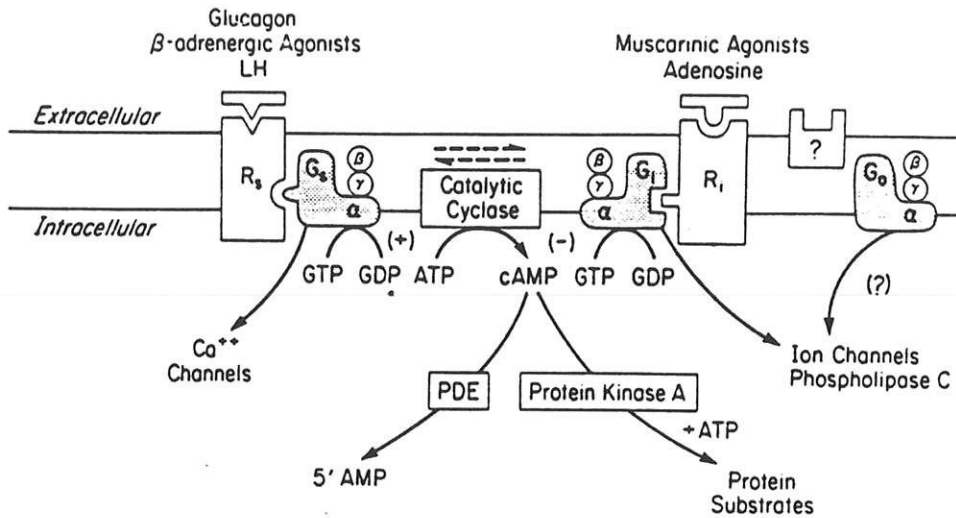


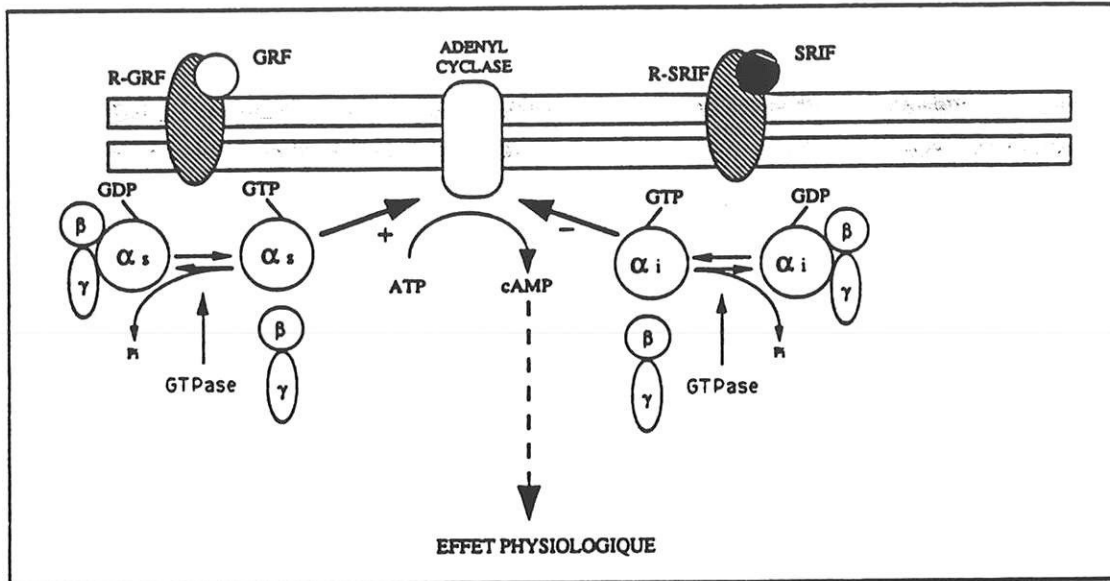
Schéma général du mode de transduction du signal par les protéines G.

La liaison du ligand au récepteur membranaire active la protéine G : échange du GDP par le GTP au niveau de la sous-unité α . L'ensemble sous-unité α -GTP se sépare du complexe $\beta\gamma$ et active l'effecteur. Celui-ci agit sur la concentration du second messenger intra-cellulaire modifiant ainsi l'activité cellulaire. L'activité GTP-asiqne intrinsèque de la sous-unité α permet le retour à l'état inactif (liaison au GDP).

ADENYLATE CYCLASE



Hormone-regulated adenylate cyclase in mammalian cells. Hormones binding to one of two classes of specific receptors (designated R_s and R_i) which respectively activate by facilitating exchange of guanosine triphosphate (GTP) for bound guanosine diphosphate (GDP) a guanine nucleotide-binding protein (G_s or G_i). G_s and G_i respectively stimulate (+) or inhibit (-) adenylate cyclase (catalytic cyclase). Adenylate cyclase converts adenosine triphosphate (ATP) to cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP). cAMP in turn activates intracellular protein kinase A or is hydrolyzed to adenosine 5'-monophosphate by phosphodiesterase (PDE). In addition to modulating adenylate cyclase activity, the α subunits of some activated G proteins can modulate activity of transmembrane ion channels or activate phospholipase C.^{4,5,8}



– Mode d'action des protéines G_{αs} et G_{αi} (exemple de la cellule somatotrope).

Dans les deux cas, l'effecteur principal est l'adényl-cyclase, enzyme membranaire qui permet la formation, à partir d'ATP, d'AMPc qui constitue le second messenger et agit sur l'activité cellulaire en particulier sur la division cellulaire. La sous-unité α_s active l'adényl-cyclase, alors que la sous-unité α_i l'inhibe. De nombreux systèmes hormonaux agissent via les protéines G_s et G_i.

6.2 - Structure des sous unités alpha, beta, gamma.

On connaît actuellement 15 sous unités alpha (Simon et al 1991). (schéma 12)

Les deux premières identifiées Gs et Gi sont responsables respectivement de l'activation et de l'inhibition de l'adénylate cyclase. Certaines de ces sous unités s'expriment de façon ubiquitaire comme Gs et Gi alors que d'autres ne s'expriment que dans des cellules spécialisées.

La séquence en acides aminés d'un type donné de sous unité alpha est assez conservée entre les différentes espèces animales.

La protéine Gs alpha présente une structure tridimensionnelle. (Schéma 10 et 11) (52, 17)

Cinq régions consensus de ces molécules appelées G1 à G5 semblent jouer un rôle important dans la liaison au GTP.

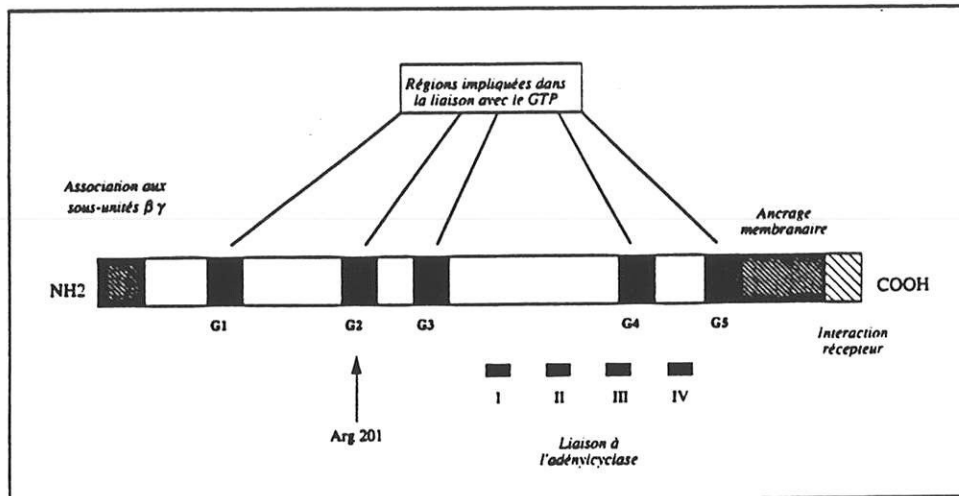
La région G2 comporte une arginine en position 201 qui est la cible de la toxine cholérique et le siège de mutations activatrices.

Des mutations de la région G3 entraînent une activation ou une inhibition de l'activité GTPasique.

L'extrémité C terminale de ces molécules comporte des résidus importants pour le couplage du récepteur. C'est également dans cette région que se situe le site d'interaction de la toxine de Pertussis qui inhibe le couplage de certaines protéines G avec le récepteur.

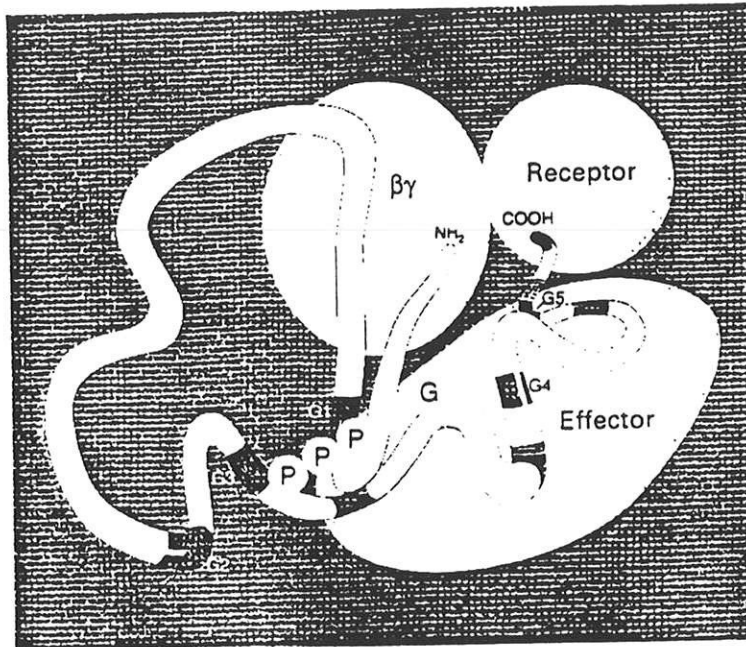
Le complexe beta/gamma a plusieurs fonctions :

- il prévient la dissociation du GDP et maintient donc les sous unités alpha inactives.
- il est indispensable au couplage des protéines G au récepteur.
- il pourrait être impliqué dans la régulation de certains effecteurs des protéines G.
- il est probablement le facteur de liaison du complexe à la membrane cellulaire.



– Domaines fonctionnels de la sous-unité $G\alpha_s$.

Schéma n° 10 (52)



- Vue schématique de la sous unité α de G_s . La figure indique les régions consensus G1 à G5, le GTP sous forme de G-PPP, le complexe $\beta\gamma$ le récepteur et l'effecteur. G1 interagit avec les phosphates du GTP, G2 contient l'Arg²⁰¹ qui est la cible de la toxine cholérique, G3 est important dans la transition de la molécule vers l'état activé, G4 et G5 sont impliqués dans la liaison de la guanine du GTP. La région C terminale (COOH) est la cible de la toxine de pertussis (d'après SPIEGEL et al., Endocrino. Rev., 1992, 13, 536, avec l'autorisation de l'éditeur).

Schéma n°11(17)

6.3 - Récepteurs activant les protéines G (17)

Les récepteurs qui interagissent avec les protéines G font partie d'une famille de protéines qui comportent 7 domaines transmembranaires et dont la liste est sans cesse croissante.

(schéma 12)

6.4 - Effecteurs des protéines G (17)

Les effecteurs intra cellulaires des protéines G sont nombreux.

(schéma 12)

- Diversité des sous unités α des protéines G chez les mammifères: sont présentés leur expression, leurs effecteurs intracellulaires principaux et les toxines bactériennes avec lesquelles elles interagissent (CTX, toxine cholérique, PTX, toxine de Bordetella pertussis).

SOUS UNITÉ α	TOXINE BACTÉRIENNE	EXPRESSION	EFFECTEUR
G _s	CTX	ubiquitaire	↑ adénylate cyclase canal calcique
G _{olf}	CTX	olfaction	↑ adénylate cyclase
G _{t1} , G _{t2}	PTX/CTX	photorécepteurs battonnets et cones	↑ cGMP phosphodiesterase
G _{i1}	PTX	système nerveux	↓ adénylate cyclase, ↑ canal potassique
G _{i2}	PTX	ubiquitaire	↓ adénylate cyclase, ↑ canal potassique
G _{i3}	PTX	autre tissus système nerveux	↓ adénylate cyclase, ↑ canal potassique
G ₀	PTX	système nerveux, glandes endocrines	↓ canal calcique
G _z		système nerveux, plaquettes	
G _q , G ₁₁		ubiquitaire	↑ phospholipase C β
G ₁₄		foie, poumon, rein	↑ phospholipase C β
G ₁₅ , G ₁₆		cellules hématopoiétique	↑ phospholipase C β
G ₁₂ , G ₁₃		ubiquitaires	

Schéma n°12 (17)

6.5 - Altération des protéines G en pathologie (17)

*) modification post traductionnelle des protéines G par des toxines bactériennes.

La toxine du choléra réduit l'activité GTPasique de la sous unité alpha-s en modifiant l'arginine en position 201, ce qui entraîne une activation constitutive de la protéine.

Le taux AMPc intra cellulaire augmente et devient indépendant des signaux extra cellulaires normaux ce qui provoque une augmentation de la sécrétion aqueuse par les cellules épithéliales digestives.

La toxine de Bordetella Pertussis modifie une cystéine dans la région carboxy terminale de certaines sous unités alpha inhibant le couplage de la protéine G à son récepteur.

Au niveau intra cellulaire l'action de la toxine de Pertussis entraîne également une augmentation de l'AMPc puisque ces protéines G ont une action inhibitrice sur l'activité adénylate cyclase.

Une des conséquences in vitro est par exemple de prévenir l'inhibition de l'insulinosécrétion par l'adrénaline, ce qui explique probablement la fréquence des hypoglycémies au cours de la coqueluche.

*) mutation des gènes codant pour les sous unités alpha.

Les gènes codant pour les sous unités alpha ont été caractérisés et contiennent tous de nombreux exons. Des mutations ont été caractérisées dans alpha-s et alpha-i2 résultant dans une augmentation ou une diminution de l'activité.

Des mutations activatrices de G alpha s ont été décrites dans les tumeurs endocrines sporadiques (adénome somatotrope, adénome toxique thyroïdien) ainsi que dans le syndrome de Mac Cune Albright (mutation de l'Arginine 201 de la sous unité G alpha s retrouvée dans les tissus cliniquement atteints).

Chez les patients atteints d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT, l'activité Gs mesurée dans les membranes cellulaires (par exemple dans les érythrocytes mais aussi les lymphocytes, les cultures de fibroblastes) est déficitaire d'environ 50 %.

Le déficit de l'activité Gs est similaire chez les patients atteints de pseudohypoparathyroïdie et de pseudopseudohypoparathyroïdie et correspond à une diminution de la quantité d'ARN messager et de protéine G alpha s (Patten et Levine, 1990).(62, 46)

Des mutations de G alpha s ont été identifiées à l'état hétérozygote chez des patients atteints d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT (Weinstein 1990, Patten 1990).(79, 62) Les mutations sont particulières à chaque famille et se transmettent aussi bien aux sujets atteints de pseudohypoparathyroïdie qu'à ceux qui n'ont que l'atteinte osseuse (pseudopseudohypoparathyroïdie).

Les mutations ont été détectées dans les exons 1 et 10 mais ne rendent compte que d'une faible proportion des familles.

L'analyse détaillée de l'ensemble des exons du gène permettra de connaître l'incidence réelle de ces mutations dans l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

Le gène codant pour G alpha s a récemment été localisé sur le chromosome 20. (cf génétique).(65)

*) anomalies secondaires des protéines G

Des modifications de l'expression ou de la régulation des protéines G ont été décrites dans un très grand nombre d'états pathologiques comme les dysthyroïdies où G alpha i est diminuée en cas d'hypothyroïdie, le diabète, l'insuffisance cardiaque.

Ainsi la résistance rénale à la PTH au niveau de son récepteur adényl cyclasique (tubule proximal) s'explique t-elle par un déficit en protéine Gs, déficit génétiquement déterminé et transmissible.

Le même déficit en protéine Gs altérant la fonction adényl cyclasique est à l'origine de la résistance thyroïdienne et de la résistance aux gonatrophines.

Le deuxième organe cible important de la PTH est le secteur osseux. Plusieurs études ont été réalisées à ce sujet (KRUSE 1989, YAMAMOTO 1988, BRESLAU 1983). (43, 81, 12).

Ces différents travaux ont étudié l'impact d'un taux de PTH augmenté, retrouvé dans la pseudohypoparathyroïdie, sur le squelette.

Ainsi BRESLAU en 1983 (12) et KRUSE en 1989 (43) démontrent que la dégradation osseuse était plus importante que la formation dans la pseudohypoparathyroïdie avec une excrétion urinaire d'hydroxyproline augmentée alors que le taux de phosphatases alcalines et d'ostéocalcine sont en général normaux.

De plus ils mettent en évidence que le taux sérique de PTH intacte est plus important dans la pseudohypoparathyroïdie que dans l'hyperparathyroïdie sans pour cela que cet excès de PTH ne soit à l'origine d'un remodelage osseux supérieur, ce qui suggère un os substantiellement résistant.

Cependant même si l'on ne peut exclure que certaines PHP ont une résistance partielle du système adénylate cyclase osseux, il paraît plus probable que les modifications squelettiques soient acquises, résultant de la résistance rénale précitée.

L'anomalie rénale est à l'origine d'une hyperphosphatémie et d'un déficit en $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (défaut de stimulation de la 1 alpha hydroxylase) soit deux conditions interférant avec la mobilisation du calcium du squelette.

L'action de la PTH sur le remodelage osseux (action ostéoclastique et ostéoblastique) se produit moins par l'intermédiaire de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que par un système homéostatique visant à normaliser la calcémie.

Ainsi en fonction du degré d'hyperparathyroïdie et du déficit en $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la PTH stimule le turn-over osseux, surtout la dégradation osseuse (résorption osseuse, ostéopénie) mais ne corrige pas l'hypocalcémie tant que le système homéostatique n'est pas performant du fait du déficit en $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

C'est pourquoi chez les patients PHP les effets négatifs de l'hyperparathyroïdie sur l'os sont inhibés par une thérapeutique par vitamine D qui augmente le $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et la calcémie.

Ainsi l'étude de KRUSE en 1989 (43) démontre que l'élévation de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline et la sécrétion de PTH s'atténuent avec la correction de la calcémie pendant le traitement par vitamine D.

En fait l'ensemble de ces études visant à comprendre la physiopathologie de la PHP conclut que la résistance hormonale de la PTH est surtout limitée au tubule proximal rénal tandis que l'hyperthyroïdie secondaire provoque la dégradation osseuse et l'ostéopénie.

Ainsi le but du traitement est-il de corriger cette hyperparathyroïdie pour protéger le squelette en donnant des doses de vitamine D visant à obtenir une calcémie normale de façon à supprimer la stimulation parathyroïdienne.

**ASPECTS CLINIQUES
OSTEODYSTROPHIE
HEREDITAIRE D'ALBRIGHT**

VII - ASPECTS CLINIQUES

OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D' ALBRIGHT

L'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT correspond à un phénotype particulier dont les caractéristiques essentielles sont une petite taille, une obésité, un faciès arrondi, des brachydactylies, des calcifications des tissus mous.(2, 31)

Nous allons étudier ces différentes anomalies en sachant qu'elles s'intègrent dans le cadre des pseudohypoparathyroïdies mais qu'elles ne sont pas en relation avec les différents troubles métaboliques. Leur physiologie n'est pas connue.

7.1) Poids et taille

Petite taille et obésité à prédominance faciotronculaire sont des critères majeurs conférant au patient une morphologie trapue. La taille moyenne de l'adulte est de 1,50 m. Cependant le poids et la taille sont parfois normaux.

7.2) Face et cou

Un autre critère important est l'existence d'une face ronde (ou faciès lunaire) fréquemment associé à un cou bref.

Des anomalies faciales à type d'aplatissement de l'arête nasale, hypertélorisme ou de palais ogival peuvent également se rencontrer.

Les anomalies oculaires comportent :

- cataracte (fréquente), (conséquence de perturbations phospho calciques). Elle est souvent bilatérale, initialement localisée à la capsule postérieure, elle peut évoluer vers une cataracte bilatérale.
- inégalité de taille des pupilles.
- microphthalmie.
- strabisme, diplopie.
- nystagmus.
- atrophie optique précoce.
- dégénérescence maculaire congénitale.

En 1991, BLIN (8) rapporte le cas d'un blépharospasme associé à une pseudohypoparathyroïdie résultant probablement de calcifications des noyaux gris centraux.

7.3) Calcifications ectopiques

Elles sont le plus souvent asymptomatiques d'où la nécessité d'un examen soigneux; parfois seules les radiographies des parties molles les détecteront.

Elles sont très évocatrices de la pathologie surtout si elles sont situées dans les régions périarticulaires.

Ces calcifications cutanées et/ou sous cutanées sont palpables, de consistance dure pierreuse. La peau en regard est de coloration parfois un peu bleutée. Elles vont de la taille d'une tête d'épingle à 5 cm de diamètre. Elles siègent souvent dans des zones exposées à des traumatismes : points de pression, lieu de vaccination, lieu de frottement de prothèse orthopédique.(64)

Les calcifications sous cutanées peuvent apparaître très tôt dans l'enfance : certaines descriptions sont faites à l'âge de 3 mois. (38)

Il a été publié un cas de calcification cardiaque au niveau du septum interventriculaire d'où la proposition des auteurs de compléter le bilan paraclinique de ces patients par une échographie cardiaque. (67)

LAROUERE, en 1990, (45) rapporte le cas d'une calcification au niveau d'un osselet (marteau), à l'origine d'une surdité.

7.4) Anomalies du squelette

L'anomalie squelettique la plus commune est une ostéoporose parfois notée très précocement.

Les os longs des membres peuvent prendre un aspect trapu avec une corticale mince et une transparence osseuse excessive.

Il peut exister un aspect d'ostéite fibrokystique avec résorption sous périostée de la corticale (phalanges, os longs), érosions sous corticales, qui est un signe radiologique d'hyperparathyroïdie.

Ceci pourrait être corrélé aux taux élevés de PTH secondaire à une stimulation des parathyroïdes par l'hypocalcémie. Des images d'ostéochondromes, de dysplasie fibreuse des os ou d'exostose sont possibles.

Une étude de l'âge osseux a démontré qu'il existe fréquemment une avance d'âge osseux, signe précoce pouvant être la première manifestation de la maladie (une observation à 15 jours de vie et une autre à 11 mois).

Cette avance d'âge osseux est en rapport avec une fusion prématurée des cartilages de croissance mise en évidence au niveau des épiphyses des os de la main.

Les radiographies du crâne peuvent objectiver diverses anomalies :

- une hyperostose frontale interne et un épaissement de la voûte crânienne sont fréquents (en particulier de la diploe et de la table interne).

- on peut aussi détecter une craniosténose , une dolichocéphalie ou une brachycéphalie, une asymétrie des bosses frontales (notées dès 18 mois), de larges sinus frontaux, une petite selle turcique, un prognatisme.

D'autres anomalies des os longs sont possibles mais complètement aspécifiques :

- cubitus valgus,
- cubitus court (ou brachycubitus),
- radius curvus,
- coxa valga et vara,
- courbures des tibias,
- anomalies du pelvis avec ailes iliaques larges (d'où une petite taille) et acétabulum plat,
- genu valgum,
- pieds bots.

Une attention particulière doit être apportée aux problèmes vertébraux puisqu'ils peuvent être à l'origine comme dans certaines publications de syndrome de compression médullaire.(78)

La pathogénie n'est pas encore clairement définie: fusion vertébrale anormale, lame postérieure courte, calcifications à l'intérieur du canal médullaire.

Les mains et les pieds peuvent être le siège d'anomalies caractéristiques : ces modifications intéressent les os de la main et les phalanges et elles peuvent être notées dès la seconde année de vie. Les métacarpiens principalement les 1er, 4^{ème} et 5^{ème} sont courts, la hauteur du cartilage de croissance est réduite et la fusion prématurée des épiphyses de ces métacarpiens est habituelle.

Certaines phalanges sont modifiées de façon analogue, la limite de la métaphyse fertile est parfois en forme de cône.

Brachymétacarpie et brachymétatarsie (des 4^{ème} et 5^{ème}) représentent donc des critères majeurs de cette affection.

Pour certains auteurs, le signe le plus spécifique serait une phalange distale du pouce courte car les précédentes modifications des métacarpiens peuvent être physiologiques ou se rencontrer dans de nombreux autres syndromes.

7.5) Système nerveux central

L'épilepsie est un signe révélateur fréquent de la maladie secondaire à l'hypocalcémie que l'on découvre dans la pseudohypoparathyroïdie. Cependant il faut savoir que l'épilepsie peut précéder l'apparition de l'hypocalcémie et que cette épilepsie peut exister chez des enfants restant toujours normocalcémiques.
(9)

D'autres traductions cliniques de l'hypocalcémie peuvent se rencontrer à type de trémulations, crises de tétanie, paresthésies à type de fourmillement des extrémités, laryngospasme chez les nourrissons.

D'autre part ces patients pseudohypoparathyroïdiens sont habituellement décrits comme dociles, plaisants, affables, coopératifs. Ils peuvent être somnolents, présenter des mouvements lents.

L'atteinte grave du système nerveux central de la pseudohypoparathyroïdie est un retard mental. Il serait plus fréquemment présent chez les patients hypocalcémiques que normocalcémiques. Cette donnée est très variable selon les auteurs, FARFEL disant que l'hypocalcémie n'est pas une cause majeure de retard mental. Ce retard mental serait présent dans 47 à 75 % des pseudohypoparathyroïdies de type I. Son étiologie est inconnue.

FARFEL et coll. en 1986 ont étudié ce problème.(30)

Sur leur série, il n'existait pas de différence significative de la prévalence du déficit mental entre les patients avec hypothyroïdie et ceux euthyroïdiens.

L'hypothyroïdie parfois associée ne semble donc pas être une cause majeure de ce retard mental : en effet le statut thyroïdien des patients étudiés n'était pas connu durant leurs trois premières années de vie.

Par ailleurs, une opothérapie thyroïdienne avait été mise en route dans les premiers mois de vie chez un enfant ayant développé ultérieurement une pseudohypoparathyroïdie ce qui n'a pas prévenu le retard mental.

Enfin certains patients présentant à la fois une PHP et une hypothyroïdie peuvent avoir un état mental tout à fait normal.

Cet auteur évoque dans cette même étude la possibilité du rôle du déficit en protéine G dans la survenue de ce retard mental en évoquant la possibilité d'un rôle métabolique de la protéine G et de l'AMPC au niveau du tissu cérébral. Là encore, rien n'est prouvé et quelques patients avec une PHP de type Ia (donc avec déficit en protéine G) ont un état mental normal.

Ainsi, l'auteur conclut que le déficit en protéine G et une anomalie métabolique de l'AMPC sont nécessaires mais non suffisants pour provoquer un déficit mental.

La débilité constatée dans cette pathologie est par ailleurs le plus souvent modérée avec un quotient intellectuel se situant vers 60.

Enfin l'atteinte du système nerveux central peut se révéler sous la forme de calcifications des noyaux gris centraux retrouvées dans à peu près la moitié des cas de pseudohypoparathyroïdie. (69)

La substance blanche peut être plus rarement le siège de calcification.

L'association du morphotype de l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT à l'existence de calcifications des noyaux gris centraux a été dénommée syndrome de FAHR.

Ces calcifications sont habituellement découvertes lors de la réalisation d'un bilan neuroradiologique (scanner cérébral) devant une crise comitiale en fait révélatrice de la maladie. Elles semblent liées aux anomalies du métabolisme phosphocalcique.

Certaines anomalies neurosensorielles ont été décrites en particulier par HENKIN (37) qui retrouve des altérations du goût et de l'olfaction chez 6 patients PHP.

Ceci est confirmé par l'étude de KOCH en 1990 (42) qui dans une étude concernant 22 patients pseudohypoparathyroïdiens retrouve 14 cas de déficit auditif, les autres causes d'atteinte auditive telles que traumatisme sonore ayant été éliminées.

Le déficit auditif est prépondérant chez les femmes. Dans cette série, il s'agit d'une surdité touchant l'oreille interne. Il est mis en évidence un déficit en protéine Gs chez 9 patients sur 14 présentant une atteinte de l'audition.

Le système adényl cyclase aurait-il un rôle dans la conduction des stimulations auditives au niveau de l'oreille interne, en particulier dans les cellules cochléaires ?

7.6) Autres anomalies endocriniennes(41,47,68)

Comme nous l'avons déjà vu, une hypothyroïdie peut être présente.

Fréquemment cette hypothyroïdie est diagnostiquée lors du bilan biologique réalisé devant une suspicion de pseudohypoparathyroïdie.

Mais plusieurs cas ont été publiés où des enfants avaient présenté une hypothyroïdie néonatale diagnostiquée par le dosage systématique de la TSH, correctement traitée par opothérapie thyroïdienne et qui avaient développé dans les années suivantes un tableau de pseudohypoparathyroïdie (WEISMAN, LEVINE 1985) (80, 50) (YOKORO 1990).(82)

Insistons également sur le fait que les deux pathologies présentent des critères cliniques identiques : face arrondie, petite taille, obésité, retard mental ce qui peut faire errer le diagnostic.

C'est pourquoi ces auteurs suggèrent d'évoquer la possibilité d'une pseudohypoparathyroïdie devant toute hypothyroïdie diagnostiquée chez l'enfant et recommandent le dosage d'une calcémie.

La pseudohypoparathyroïdie peut s'accompagner de résistance hormonale aux gonadotrophines

Le tableau clinique peut alors comporter une aménorrhée primaire ou secondaire, une oligoménorrhée, une spanioménorrhée, une cryptorchydie uni ou bilatérale, un hypogénitalisme, une gynécomastie, un retard pubertaire. Une hypofertilité serait possible chez l'homme.

7.7) Signes liés à l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie.

En dehors des crises convulsives secondaires à l'hypocalcémie, on peut rencontrer des manifestations de tétanie parfois détectées très précocement par EMG.

Des laryngospasmes ont également été décrits chez des nourrissons.

L'hypocalcémie peut aussi être à l'origine de crampes musculaires, paresthésies des extrémités ou de la région péri-buccale.

7.8) Anomalies dentaires.

Elles sont peu évoquées dans la littérature. (BROWN 1991, FRAULL 1991, COHEN 1991) (16, 31, 21)

Les plus communes sont un retard de l'éruption dentaire et une hypoplasie de l'émail. Des calcifications pulpaire sont possibles. Ont également été signalés des aplasies dentaires, des malocclusions dentaires, une mélanodontie, une microdontie, des racines émoussées, un nombre excessif de caries.

En 1989, LAGARDE (44) signale même l'existence de calcifications dans les vaisseaux de la pulpe dentaire révélées par microradiographies. La microscopie classique et la microscopie électronique à balayage mettent en évidence des calcifications globulaires dystrophiques à l'intérieur des puits hypoplasiques de l'émail.

Il semblerait que l'hypocalcémie soit à l'origine de l'hypoplasie de l'émail.

Ainsi le chirurgien dentiste a-t-il un rôle à jouer devant une hypoplasie de l'émail ou un retard d'éruption dentaire, ce d'autant plus qu'il se trouve devant un sujet épileptique. Un bilan à la recherche d'une hypocalcémie et de son étiologie s'impose.

7.9) Autres anomalies.

Les patients pseudohypoparathyroïdiens peuvent présenter une HTA.

Une première étude de BRICKMAN en 1988 (14) avait retrouvé une prévalence identique d'HTA dans la pseudohypoparathyroïdie de type Ia et Ib.

Le premier facteur de risque suggéré pour cette HTA était l'existence fréquente d'une obésité.

Mais des anomalies du système rénine angiotensine (diminution de l'activité rénine plasmatique basale et à l'orthostatisme) et du système nerveux sympathique (taux plasmatique diminué de norépinéphrine à l'état basal et après orthostatisme), distinctes de celles observées en cas d'obésité avec HTA ont été mises en évidence.

BRICKMAN (15) confirme ces données dans sa publication en 1990 où il étudie la sécrétion de catécholamines chez 4 patients pseudohypoparathyroïdiens hypertendus et chez 9 patients présentant une hypertension essentielle.

Il retrouve une corrélation significative entre le taux plasmatique de norépinéphrine et la pression artérielle moyenne chez les patients présentant une hypertension essentielle mais cette corrélation est beaucoup plus faible en cas de pseudohypoparathyroïdie.

Dans ce syndrome, la pression artérielle moyenne est plutôt corrélée au taux plasmatique d'épinéphrine.

Globalement, le taux plasmatique de norépinéphrine et d'épinéphrine est plus bas chez les sujets pseudohypoparathyroïdiens suggérant ainsi que le système sympathique ne possède pas un rôle majeur dans la survenue d'HTA chez ces patients.

D'autres facteurs tels que des anomalies du métabolisme du sodium pourraient être en cause.

BIOLOGIE

VIII - BIOLOGIE

Les constatations biologiques classiques du syndrome pseudohypoparathyroïdien sont en fait représentées par des signes biologiques d'hypoparathyroïdie : (53, 56)

- hypocalcémie, les valeurs normales étant comprises entre 2,25 et 2,60 mmol/l,
- hyperphosphorémie (ou hyperphosphatémie).

Les résultats de cette phosphorémie dosée sur un prélèvement ne comportant pas d'hémolyse doivent être interprétés en fonction de l'âge.

1 à 2 ans : 1,55 à 2,02 mmol/l

2 à 12 ans : 1,4 à 1,7 mmol/l

12 à 16 ans : 1,09 à 1,40 mmol/l

Il est cependant tout à fait possible que ces patients au cours de leur maladie aient des phases de normocalcémie, surtout dans les premières années de vie avec développement ultérieur d'une hypocalcémie. Ce phénomène n'est d'ailleurs pas encore élucidé.

La calcémie est à interpréter en fonction du Ph puisque l'acidose augmente la fraction ionisée et en fonction de la protidémie puisque l'hypoprotidémie abaisse faussement la calcémie.

La deuxième caractéristique biologique est l'élévation paradoxale du taux plasmatique de PTH devant ces stigmates hypoparathyroïdiens d'où l'appellation initiale par ALBRIGHT de pseudohypoparathyroïdie.

Une hypomagnésémie peut masquer ce tableau biologique en supprimant la sécrétion de PTH (ALLEN 1988).(4)

Des explorations fonctionnelles du métabolisme phosphocalcique sont indispensables devant de telles découvertes biologiques pour préciser le cadre étiologique (cf infra)

D'autres anomalies endocriniennes peuvent se rencontrer surtout dans les pseudohypoparathyroïdies de type Ia (cf infra).

Celles-ci entrent dans le cadre de syndrome de résistance hormonale multiple en rapport probable avec un déficit en protéine Gs à l'origine d'une inactivation du système adényl cyclase, clé du fonctionnement de nombreux systèmes hormonaux.(68)

8.1) Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie avec élévation du taux de TSH existe chez 50 % des patients pseudohypothyroïdiens de type Ia, beaucoup moins fréquemment dans les PHP Ib.(76)

Les explorations biologiques retrouvent un taux élevé de TSH associé à une réponse exagérée de la TSH au test à la TRH.

FRAULL et coll. (1991) (32) suggère une résistance de l'organe cible qu'est la thyroïde compte tenu d'une réponse normale de la T3 à la TSH endogène et exogène. De plus, pour lui, la survenue et la gravité de l'hypothyroïdie ne sont pas corrélées à la sévérité de la PHP.

Signalons enfin que des hypothyroïdies congénitales transitoires ou permanentes ont été décrites chez des enfants développant ultérieurement une PHP de type I. (40,50,80)

8.2) Résistance aux gonadotrophines

Les femmes atteintes de PHP la peuvent présenter des troubles des règles à type d'aménorrhée primaire ou secondaire, d'oligoménorrhée, de spanioménorrhée suggérant ces anomalies hormonales.

Ceci semble dû à une résistance partielle des organes cibles (ovaires) aux gonadotrophines avec un taux basal élevé des gonadotrophines (FSH et LH), et une réponse exagérée au test à la LH-RH. (41)

Cette non réceptivité n'est pas absolue puisque les ovaires sont capables d'une sécrétion suffisante d'oestrogènes afin de donner un certain degré de féminisation et les premières règles (LEVINE 1983. VAN DOP 1983).(47, 76)

Ce même type de résistance aux gonadotrophines peut se rencontrer chez l'homme avec cryptorchydie uni ou bilatérale, retard pubertaire (FITCH 1982). (31)

Là encore, il s'agit le plus souvent d'une résistance partielle des organes cibles avec une sécrétion excessive hormonale de gonadotrophines pour maintenir une sécrétion finale du testicule adaptée permettant le développement des caractères sexuels secondaires.

Le problème clinique majeur est alors représenté par la possibilité d'une infertilité surtout chez l'homme.

8.3) Autres résistances hormonales

Il peut exister une résistance hépatique au glucagon avec absence d'augmentation du taux plasmatique d'AMPc après perfusion de glucagon dans le cas des PHP Ia.

Par contre la réponse glycémique à l'injection de glucagon demeure normale.

Il a également été décrit une réponse insuffisante de la prolactine après stimulation par le TRH.

Par contre, il ne semble pas exister de résistance hormonale à l'ADH cependant médiée par le système adényl cyclase.

**EXPLORATION DE LA
FONCTION PARATHYROIDIENNE
CHEZ L'ENFANT**

IX - EXPLORATION DE LA FONCTION PARATHYROIDIENNE CHEZ L'ENFANT (54, 55)

9.1) Appréciation du taux de parathormone humaine circulante

9.1.a) dosage de la PTH plasmatique

La détermination de la PTH circulante par méthode radioimmunologique comporte un certain nombre de difficultés qui sont essentiellement liées à son hétérogénéité plasmatique.

Comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre du métabolisme calcique, la PTH est présente dans le plasma sous plusieurs formes : intacte ou nature avec ses 84 acides aminés mais également fragments aminés terminaux biologiquement actifs de demi-vie courte (20 min) et fragments carboxy terminaux inactifs de demi-vie prolongée (quelques heures).

L'interprétation d'un résultat de dosage de PTH dépend donc de la spécificité de l'anticorps utilisé.

L'apparition d'une technique permettant le dosage de la parathormone intacte ou nature (PTHi) utilisant une méthode immunoradiométrique avec deux anticorps polyclonaux d'affinité carboxyterminale pour l'un et aminoterminal pour l'autre semble plus sensible que le dosage de la PTH carboxy terminale seule (PTHc), ceci dans toutes les situations pathologiques provoquant une hypersécrétion de la PTH.

Sur le plan pratique, il faut savoir qu'il existe un cycle nycthéméral de sécrétion avec un pic sécrétoire nocturne entre 2 heures et 4 heures, ce qui impose un horaire de prélèvement que l'on choisit en général le matin.

Un prélèvement sanguin de 1 ml sur tube neutre, transporté au laboratoire dans la glace fondante, centrifugé à froid et conservé au congélateur à - 30°C convient parfaitement au dosage de la PTH circulante.

9.1.b) Dosage biologique de la PTH humaine

Les incertitudes concernant le résultat donné par le dosage radioimmunologique avaient conduit à la mise au point des techniques de dosage de la PTH biologiquement active.

La technique la plus abordable ("Bioassay") consiste à apprécier l'effet de la PTH biologiquement active présente dans le plasma, sur son effecteur tubulaire rénal. On mesure l'activité adényl cyclasique induite par la PTH au niveau de son récepteur de la cellule tubulaire rénale au moyen d'un dosage radioimmunologique d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC).

Une autre technique ("Cytoassay") est proposée en utilisant l'effet cytochimique de la PTH à l'égard de l'activité de la glucose 6 phosphate déshydrogénase des cellules tubulaires rénales.

Cette détermination de PTH biologique active est essentiellement réservée à la recherche clinique et à la reconnaissance de situations dans lesquelles on suspecte l'existence d'une PTH circulante anormale.

9.2 - Dosage de la protéine N ou protéine G érythrocytaire.

Le récepteur membranaire adényl cyclasique de la PTH comporte plusieurs éléments : le récepteur de la PTH à la partie externe de la membrane, l'unité catalytique de l'adénylate cyclase à la partie interne et en son sein une protéine dite N ou G "GTP dépendante" qui module l'activité catalytique.

L'activité de cette protéine G a pu être appréciée à partir des membranes érythrocytaires.

Le principe du dosage mis au point par LEVINE (51) consiste à doser l'AMPc formé à partir de membranes d'érythrocytes de dindons qui sont dépourvues d'activité en protéine G et ce après incubation avec les membranes d'érythrocytes des enfants à tester.

Le dosage de cette protéine G a été adapté à la Pédiatrie avec un prélèvement de sang hépariné de 1 ml, sa stabilité à température ambiante permettant un transport par les moyens postaux rapides à l'intérieur de l'hexagone.

9.3) Etude de la réceptivité périphérique rénale à l'hormone parathyroïdienne.

9.3.a) Appréciation de l'adénosine monophosphate cyclique "néphrogénique"

L'AMPc est le deuxième messenger de la PTH au niveau rénal. Une injection de PTH entraîne une forte augmentation d'AMPc urinaire due à l'activation de l'adényl cyclase des cellules rénales.

Cependant la PTH n'est responsable que de 40 % de l'élimination urinaire totale d'AMPc, c'est la fraction d'AMPc dite "néphrogénique".

Les deux tiers restant proviennent de la filtration glomérulaire et dépendent principalement des effets du glucagon et de l'activité musculaire.

Néanmoins compte tenu de la brièveté de la cinétique de l'AMPC plasmatique, le taux effectivement filtré demeure relativement constant.

Par conséquent, les variations de l'AMPC urinaire sont d'origine néphrologique et essentiellement liées à l'action de la PTH.

La détermination de l'AMPC néphrogénique nécessite le dosage de l'AMPC plasmatique et urinaire, couplé à une clairance de la créatinine.

D'autres modes d'expression de l'AMPC urinaire sont utilisés : rapport $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine des urines de 24 heures par exemple. Un simple échantillon d'urines semble suffire dans la mesure où ce rapport paraît relativement constant chez un même enfant.

Un recueil d'urines sur bocal neutre contenant un antiseptique convient au dosage de cet AMPC.

9.3.b) Etude de la sensibilité du récepteur rénal à la parathormone : test d'Ellsworth-Howard.

Initialement, ALBRIGHT en déterminant le syndrome pseudohypoparathyroïdien avait émis l'hypothèse d'une absence de réponse périphérique en particulier du rein à la parathormone.

Le test d'Ellsworth-Howard réalisait cette exploration en mettant en évidence la réponse phosphaturiante après injection d'extrait parathyroïdien. Ce test était insuffisant en particulier à l'égard du faible gradient de phosphaturie obtenu et influencé, de plus, par le nycthémère.

Ce test a donc été modifié.

Il a été établi que les sujets atteints de pseudohypoparathyroïdie ont une diminution de l'excrétion urinaire d'AMPc qui, contrairement à ce qui se passe chez les sujets normaux, ne s'élève pas après administration de PTH.

En effet, chez l'enfant ou l'adulte et après injection de 150 unités USP/m² de PTH, l'excrétion d'AMPc atteint environ 10 à 20 fois son taux de base.

Cependant ce test nécessite des recueils d'urines avec tous les inconvénients que cela peut présenter.

Ainsi la mise en évidence d'une augmentation du taux plasmatique de l'AMPc sous l'effet de l'injection de PTH a conduit à simplifier le test en appréciant seulement le gradient d'AMPc plasmatique obtenu après injection de PTH.

Cette étude s'adresse au diagnostic étiologique d'un syndrome hypoparathyroïdien : hypoparathyroïdie idiopathique ou pseudohypoparathyroïdie.

En pratique la PTH actuellement disponible est de la PTH humaine, fragment 1.34 (PARATHAR, Laboratoire RORER) injectée par voie veineuse à la dose de 100 unités/m² de surface corporelle.

Des prélèvements sanguins de 1 ml doivent être réalisés sur tube EDTA pour que soit dosé l'AMPc par radiocompétition (valeurs normales du taux de base: 5 à 25 nmol/l).

Les résultats objectivent une absence de réponse chez les enfants présentant un syndrome pseudohypoparathyroïdien de type I, contrairement aux réponses obtenues chez les enfants normaux ou hypoparathyroïdiens.

En définitive ce nouveau test paraît simple, efficace et fiable. Il est simple car l'épreuve est courte, pouvant se réduire à un prélèvement sanguin avant, puis 5 et 10 minutes après

l'injection de PTH et surtout il peut ne comporter aucun recueil d'urines ce qui a ses avantages chez l'enfant.

Il est efficace car le gradient obtenu est très discriminatif (pas de réponse significative chez les enfants pseudohypoparathyroïdiens).

Il bénéficie de la fiabilité des dosages de l'AMPc.

Cependant les prélèvements sanguins (de 1ml) doivent être faits sur tube EDTA, qui doivent être immédiatement agités, puis centrifugés à froid, le plasma étant congelé à - 30 °C avant le dosage.

Cette méthode a été très bien décrite récemment (1991) par STIRLING et col (73) qui, sur l'étude de 22 personnes dont 17 enfants, ont montré que le taux d'AMPc basal et 10 minutes après l'injection IV de PTH permettait de bien différencier soit une réponse normale, soit l'absence de réponse en faveur d'une pseudohypoparathyroïdie.

Il s'agissait de patients explorés soit pour hypocalcémie, soit pour calcifications intra crâniennes, soit pour suspicion de PHP. Ceux qui présentaient une pseudohypoparathyroïdie n'avaient pas d'augmentation du taux d'AMPc plasmatique 10 min après l'injection de PTH.

STIRLING insiste sur l'importance des horaires de prélèvements qui doivent être les moins nombreux possibles chez l'enfant tout en restant interprétables : il semble que le taux de base d'AMPc plasmatique et le taux à 10 min après l'injection de PTH suffisent pour interpréter les résultats et en particulier détecter une pseudohypoparathyroïdie.

Enfin STIRLING suggère que ce dosage d'AMPc plasmatique après injection de PTH, de réalisation facile pourrait servir de test de dépistage dans le cadre d'une enquête familiale de pseudohypoparathyroïdie.

9.3.c) Etude de la sensibilité du récepteur osseux à la PTH.

Les arguments concernant la résistance des cellules osseuses à la PTH ont trait à la constatation que les patients sont hypocalcémiques et que leur calcémie ne s'élève pas après administration de PTH.

Il est cependant fréquemment observé chez ces patients des signes radiologiques ou histologiques d'hyperparathyroïdie en dépit d'une apparente résistance osseuse à la PTH.

DREZNER (24) a tenté d'expliquer ce fait par la présence de taux bas de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ contrastant avec des taux de PTH plasmatique élevés, la réduction du taux de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dans la PHP étant d'ue à une activité 1 alpha hydroxylase rénale réduite secondaire à la résistance à la PTH et aux effets inhibiteurs de l'hyperphosphatémie.

La restauration de la réponse calcémique à la PTH chez les patients PHP à la suite d'une thérapeutique par la vitamine D a fait conclure que la résistance osseuse était acquise et secondaire au déficit en $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

D'autre part il a été décrit des patients PHP présentant des lésions osseuses sévères d'ostéite fibreuse et d'autres, des lésions osseuses d'hyperparathyroïdie.

Dans la plupart des cas il existait une résorption sous périostée.

Le mécanisme pouvant prendre en compte la variabilité de la réponse osseuse à la PTH dans la PHP n'est pas connu. Chez certains patients les lésions caractéristiques du déficit en vitamine D sont prépondérantes alors que chez d'autres il s'agit de lésions d'hyperparathyroïdie.

Actuellement le défaut de réponse calcémique à l'injection de PTH et les anomalies osseuses présentes chez les sujets pseudohypoparathyroïdiens peuvent être expliqués par l'effet conjoint sur le squelette d'un déficit en 1.25 (OH)₂ D et de taux élevés de PTH circulante.

L'appréciation de la sensibilité osseuse de PTH demeure encore incertaine.

En ce qui concerne les modifications de la calcémie, on peut utiliser une épreuve courte avec dosage de la calcémie avant puis 4 à 9 heures après injection de 150 unités USP/m² de PTH. La réponse dépend en grande partie du niveau de la calcémie et même chez l'enfant normal, les valeurs du calcium sérique sont très dispersées.

Une étude des modifications de l'hydroxyprolinurie après injection de PTH peut être réalisée par une épreuve longue avec recueil d'urines des 24 heures sur flacon acidifié pour dosage de l'hydroxyproline totale.

Après deux jours de recueil d'urines, on injecte 10 USP de PTH /kg toutes les 12 heures pendant 2 jours. L'épreuve se termine par 2 jours de recueil d'urines.

L'augmentation de l'excrétion de l'hydroxyproline atteint au moins le double des taux de base chez l'enfant normal.

Le dosage de l'hydroxyproline libre serait préférable car c'est elle qui prédomine en cas de résorption osseuse.

Les résultats de ces tests biologiques sont confrontés à ceux des radiographies osseuses à la recherche de signes de déminéralisation.

9.3d) Etude de la réponse plasmatique en 1.25 (OH)₂ D₃ à l'injection de PTH.

La 1alpha hydroxylation c'est-à-dire l'activation finale de la vitamine D dans le rein est régulée par la PTH et la PTH stimule la 25 hydroxy vitamine D 1alpha hydroxylase par l'intermédiaire de l'activation de l'adényl cyclase.

Il a été établi que le taux plasmatique de 1.25 (OH)₂ D₃ était plus bas chez les patients hypoparathyroïdiens ou pseudohypoparathyroïdiens que chez les sujets contrôles suggérant une absence d'action de la PTH dans ces pathologies.

Ainsi les auteurs(59) ont suggéré la possibilité d'un nouveau test étudiant la variation du taux plasmatique de 1.25 (OH)₂ D₃ après injection de PTH. En effet la mesure du taux de 1.25 (OH)₂ D₃ après injection de PTH pourrait être un test discriminatif entre pseudohypoparathyroïdie et hypoparathyroïdie idiopathique.

Ainsi en cas d'hypoparathyroïdie, on assiste à une élévation significative du taux plasmatique de 1.25 (OH)₂ D₃ après injection de PTH comme chez les sujets contrôle (reflet du déficit en PTH) alors qu'il n'existe pas de réponse significative chez les sujets pseudohypoparathyroïdiens témoignant donc de la résistance hormonale.

Il faut signaler que le critère de réponse positif proposé par les auteurs est une augmentation du taux de 1.25 (OH)₂ D₃ de plus de 10 pg/ml 24 heures après l'administration de PTH humaine (fragment 1.34).

Ce type de test n'est pas encore toujours utilisé en pratique courante.

**CLASSIFICATION
DES
PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES**

X - CLASSIFICATION DES PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES

La pseudohypoparathyroïdie est un syndrome en fait caractérisé par une très grande hétérogénéité.

On peut tout d'abord distinguer 2 grands groupes :

- les sujets présentant des anomalies biologiques de la pseudohypoparathyroïdie associées au morphotype de l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT (OHA +),
- les sujets pseudohypoparathyroïdiens sans morphotype particulier(OHA-).

Les patients PHP avec OHA présentent classiquement une réduction de 50% de l'activité de la protéine Gs sur les érythrocytes. Ces patients ont en fait un syndrome de résistance hormonale qui s'étend à d'autres tissus.

Ainsi ils présentent également une résistance thyroïdienne à la TSH, l'hypothyroïdie étant parfois inaugurale, mais aussi une résistance hépatique au glucagon et gonadique aux gonadotrophines. Une aménorrhée primaire ou secondaire peut donc exister.

Cependant il n'a pas été noté de résistance à l'hormone antidiurétique, action hormonale cependant médiée par l'AMPc.

Une réduction de l'activité de cette protéine G a été constatée dans les plaquettes et dans les cultures de fibroblastes chez les mêmes patients pseudohypoparathyroïdiens qui ont une activité réduite de la protéine G dans leur membrane érythrocytaire.(26,48, 49)

De plus chez ces patients l'expression clinique de cette résistance hormonale multiple est le plus souvent variable.

Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer cette variabilité : un mécanisme d'homéostasie capable de compenser le syndrome de résistance hormonale, un taux d'AMPC suffisant pour activer les protéines kinases et qui pourrait varier d'un tissu à l'autre, une spécificité propre au tissu ou au récepteur adényl cyclasique, une activité phosphodiesterase différente pouvant influencer l'expression d'une activité réduite de la protéine Gs

Ce type de patients pseudohypoparathyroïdiens avec déficit de l'activité de la protéine Gs sur leur membrane érythrocytaire appartient au cadre des PHP de type Ia.

Ils se distinguent des PHP type Ib qui eux présentent une activité de la protéine Gs normale, avec en général une résistance hormonale limitée à la PTH qui ne peut stimuler l'adénylate cyclase. Parfois cependant un syndrome de résistance multiple est présent en dépit d'une activité de protéine Gs normale ce qui fait suggérer alors l'existence d'anomalies non décrites au niveau post récepteur à type d'altération de l'activité catalytique, des phosphodiesterases ou surtout des protéines kinases intracellulaires.

Sur le plan biologique ces deux sous groupes de PHP de type I sont caractérisés par l'absence de réponse de l'AMPC néphrogénique après injection de PTH et l'absence de réponse phosphaturiante à la PTH.

Le cadre de la PHP de type II peut se rapprocher de celui de la PHP de type Ib. Il s'agit de patient PHP présentant une réponse normale en AMPC mais non phosphaturiante à la PTH ce qui pourrait évoquer des anomalies intracellulaires identiques à celles évoquées ci-dessus.

D'autre part en général, ces patients ne présentent pas le morphotype de l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

La variabilité des aspects cliniques et paracliniques du syndrome pseudohypoparathyroïdien se complique encore par la notion de pseudopseudohypoparathyroïdie (PSPHP) : cette entité a été définie par ALBRIGHT et col(3) chez des patients présentant des signes d'ostéodystrophie sans pour autant être hypoparathyroïdiens.

Il faut noter que la normocalcémie a été utilisée comme critère pour définir la pseudoPHP mais les patients PHP peuvent avoir une calcémie normale sans traitement.

La confirmation d'un diagnostic de pseudoPHP nécessite donc d'objectiver une réponse normale en AMPc urinaire et/ou sanguin ainsi qu'une réponse phosphaturiante normale à l'administration de PTH.

L'activité de la protéine G érythrocytaire s'avèrent abaissée chez les patients décrits par LEVINE (1986) (51) faisant de cette protéine un marqueur de l'affection.

Le même auteur a d'ailleurs signalé que compte tenu d'une réduction de l'activité de la protéine Gs dans les deux affections, la pseudohypoparathyroïdie et la pseudopseudohypoparathyroïdie pouvaient être considérées comme des expressions variables de l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

Cliniquement, il n'est pas possible de distinguer ces deux affections : une caractéristique phénotypique n'étant pas plus spécifique à l'une qu'à l'autre. D'autre part, il est connu des formes de passage de PHP à pseudoPHP et vice versa.

Par contre, il n'est toujours pas expliqué pourquoi un déficit identique en protéine G peut avoir des conséquences si variables entre différents individus.

Pourquoi certains sujets pseudoPHP normocalcémiques ont-ils une réponse adaptée à l'administration de PTH alors que des sujets PHP normocalcémiques ont quand même une réduction de la réponse en AMPc urinaire?

Et l'auteur de conclure que le déficit en protéine G n'est peut être pas le seul élément déterminant dans la survenue de la résistance hormonale.

	Ostéo - dystrophie héréditaire d'Albright	Test PTH : réponse en AMPc	Test PTH réponse phospha- turiente	Autres anomalies endo- criennes	Activité Protéine Gs
PHP Ia	fréquente	diminuée	diminuée	fréquentes	basses
PHP Ib	variable	diminuée	diminuée	variables	normale
PHP II	absente	normale	diminuée	absentes	normale
PsPHP	présente	normale	normale	absentes	basse

GENETIQUE

XI - GENETIQUE

La variabilité des aspects cliniques et biochimiques de la PHP suggère une hétérogénéité sur le plan génétique.

Bien que l'origine familiale de la PHP soit depuis longtemps établie, le mode de transmission n'est pas encore clairement élucidé.

L'étude génétique se complique également par le fait que différents membres d'une même famille peuvent présenter soit une pseudohypoparathyroïdie, soit une pseudopseudohypoparathyroïdie.

Plusieurs hypothèses ont donc été discutées :

- en 1981 FARFEL et coll(29) rapportent deux familles où le phénotype de PHP de type I était hérité selon le mode autosomique dominant, associé à une activité normale de la protéine G érythrocytaire (PHP Ib). A cette époque peu d'exemples de transmission d'un père à un fils étaient relatés.

Puis étant donné que les femmes étaient deux fois plus atteintes que les hommes, il avait été suggéré que le mode de transmission était autosomique dominant lié à l'X

D'autres rapportaient des cas de transmission autosomique récessive. (18)

Farfel (29) utilisa en 1981 le taux de protéine G érythrocytaire comme marqueur biochimique de l'hérédité de la PHP I. Les résultats de cette étude montrèrent que le déficit en protéine G érythrocytaire et le phénotype pouvaient suivre une hérédité soit dominante, soit récessive.

FITCH (1982) (31), lui est plus en faveur d'une transmission autosomique dominante.

Cette hérédité autosomique dominante est également suggérée par le travail de VAN DOP(77) en 1984 : il décrit alors une famille où le père a transmis à son fils un tableau d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT normocalcémique mais avec déficit en protéine Gs.

Ce type de transmission éliminerait une hérédité liée à l'X et serait plus en faveur d'un mode de transmission autosomique dominant.

Cet auteur rappelle que pendant longtemps avait été suggéré une hérédité dominante liée à l'X (prédominance féminine de la maladie).

En fait ces constatations étaient probablement dues au fait que la fertilité était diminuée chez les hommes. C'est également probablement pour cette raison que dans la plupart des familles la PHP I est héritée de la mère.

LEVINE(46) en 1988 suggère que la base moléculaire de l'hérédité de la PHP est une anomalie touchant un des deux allèles codant pour la protéine Gs. Il étudie alors avec des sondes à ADN le gène de alpha Gs (étude de restriction).

Cette étude comporte 13 sujets avec OHA et déficit en alpha Gs provenant de 8 familles. Tous, qu'ils présentent une PHP (8) ou une pseudoPHP (5) ont une activité de alpha Gs réduite de 50% au niveau érythrocytaire et dans les cultures de fibroblastes.

Dans ces familles, il existe une hérédité autosomique dominante du déficit en alpha Gs. Par ces études de restriction aucune anomalie du gène n'a été mise en évidence ce qui ne peut exclure de petites délétions soit dans le gène, soit dans les régions promoteurs.

Par contre, il a été mis en évidence une diminution du taux d'ARN m codant alpha Gs dans les cultures de fibroblastes, ceci dans 6 familles sur 8 : ainsi le déficit en alpha Gs dans ces familles pourrait résulter d'un défaut post-transcriptionnel.

Ces patients apparaissent donc hétérozygotes pour un défaut pré-traductionnel.

En ce qui concerne les patients avec un taux normal d'ARN m codant pour alpha Gs, deux hypothèses sont émises :

- mutations ponctuelles à l'origine de protéines instables ou non fonctionnelles,

- défaut d'efficacité traductionnelle de cet ARNm entraînant une diminution de la synthèse totale de la protéine Gs.

Enfin cette étude confirme un taux similaire d'alpha Gi entre la PHP de type Ia et la pseudoPHP corrélé par un taux similaire d'ARNm pour alpha G i dans ces deux pathologies.

Les travaux de PATTEN (62,63) en 1990 apportent des précisions supplémentaires :

- la sous unité alpha de la protéine Gs est codée par un gène comprenant 13 exons et 12 introns et mesurant 20 Kb.

Sur la base des données précédentes, cet auteur a essayé de démontrer si l'on était soit face à des taux abaissés d'une protéine Gs normale, soit face à des taux normaux d'une protéine Gs déficiente.

Il a ainsi utilisé des antisérums chez des sujets présentant une OHA associée à des taux soit diminués, soit normaux d'ARN m codant pour alpha Gs. Il s'agissait d'anticorps contre des peptides synthétiques correspondant aux terminaisons amino ou carboxy terminales de la sous unité alpha de la protéine Gs.

Cette méthode avait pour but de détecter 2 types d'anomalies

:

- présence d'une région amino terminale et absence d'une région carboxy terminale indiquant des mutations géniques responsables d'un décalage du cadre de lecture ou d'un arrêt prématuré de la traduction.

- présence d'une région carboxy terminale et absence d'une région amino terminale orientant vers une mutation altérant l'initiation de la traduction.

Tous les patients porteurs d'OHA, présentant des taux normaux ou diminués d'ARNm codant pour alpha Gs ont des taux abaissés des formes 45 et 52 K daltons, ceci par rapport aux sujets normaux .

La forme 45 Kdalton est abaissée dans les membranes érythrocytaires des sujets avec OHA.

Aucune forme anormale de sous unité alpha de protéine G n'a été détectée.

Ainsi le taux de alpha Gs immunoactive est abaissée de manière similaire dans la pseudoPHP et la PHP Ia.

Par contre, ce taux d'alpha Gs immunoactive est normal dans la PHP Ib où il existe une protéine Gs normale. Ceci suggère que l'anomalie responsable du déficit d'activité de la protéine Gs est plus un déficit quantitatif que qualitatif.

La transmission autosomique dominante (suggérée par l'existence de 50 % de valeur normale de alpha Gs dans les membranes cellulaires) semble liée à la transmission d'un allèle normal de alpha Gs et d'un allèle anormal.

Cet allèle anormal est à l'origine d'une transcription anormale d'où un transcrit instable de alpha Gs expliquant un taux réduit d'ARN m et par conséquent de alpha Gs immunoactive.

Cependant la découverte de taux abaissés de alpha Gs immunoactive chez des patients présentant des taux normaux d'ARN m reste inexpliquée. Il est possible que ces patients présentent un allèle alpha Gs anormal contenant une anomalie qui touche la fonction de l'ARN m.

En 1990, PATTEN (63) a réalisé une étude chez deux patients présentant une OHA avec déficit en protéine alpha Gs. Il s'agit d'une étude de restriction. Il a mis en évidence avec l'enzyme NcoI la perte d'un site de restriction dans l'exon 1 d'un allèle alpha Gs.

L'amplification d'une région de 260 paires de base incluant l'exon 1 puis le séquençage du DNA amplifié a permis de détecter une mutation ponctuelle par substitution d'une adénine en guanine (A - G), ce qui dans la protéine provoque le remplacement de la méthionine en valine (ATG - GTG).

Il existe alors un blocage de l'initiation de la traduction. La traduction d'un ARN m anormal aboutit à la synthèse d'une protéine alpha Gs tronquée où manque la partie amino terminale.

Or, il semblerait que cette partie amino terminale ait un rôle primordial dans la capacité fonctionnelle de la protéine Gs.

La liaison du complexe beta/gamma à la sous unité alpha se fait par l'intermédiaire de la région amino terminale. Sans cette interaction, la régulation du récepteur adényl cyclase est imparfaite.

Les auteurs concluent alors que pour au moins certains patients atteints d'OHA, la maladie est due à la substitution d'une seule base dans le gène d'alpha Gs et donc en rapport avec une mutation héréditaire de cette protéine G humaine.

Ainsi dans ces deux publications (62,63), PATTEN soulève de nouveau le problème de l'hétérogénéité génétique de l'OHA et du déficit en protéine Gs (sous-unité alpha) avec le plus souvent un taux réduit de l'activité de alpha Gs en rapport avec un déficit quantitatif de cette protéine mais aussi avec la possibilité d'une forme anormale de alpha Gs.

WEINSTEIN (79) en 1990 utilise la technique de polymérase chain réaction et électrophorèse par gradient de dénaturation pour étudier le gène d'alpha Gs ayant été séquencé et comprenant 13 exons (20 Kbases).

Deux types de mutations ont été identifiés chez des patients atteints d'OHA avec déficit en protéine Gs :

- une mutation au niveau de la jonction de l'épissage aboutissant à une diminution du taux d'ARN m stable.
- une délétion d'une base de l'exon 10 à l'origine du décalage du cadre de lecture d'où l'interruption de la production de alpha Gs normale.

Il faut signaler qu'à l'intérieur d'une famille les patients pseudohypoparathyroïdiens ou pseudopseudohypoparathyroïdiens présentent le même déficit fonctionnel de protéine Gs.

Ces auteurs ont mis en évidence le même défaut moléculaire chez ces différents patients à l'intérieur d'une même famille. Ainsi malgré le déficit en protéine Gs, certains sujets ne présentent pas de syndrome de résistance aux hormones dont l'action est médiée par l'AMPc.

Ceci implique que pour la plupart des familles, le déficit en protéine Gs est nécessaire mais non suffisant pour l'expression phénotypique complète de la maladie (PHP).

D'autres facteurs semblent nécessaires comme des anomalies fonctionnelles d'autres enzymes impliquées dans la cascade de la transduction du signal par AMPc (AMPc phosphodiesterase).

Les travaux de RAO (65) en 1991 localisent le gène de alpha Gs au niveau du chromosome 20 dans la région 20 q 12 - q 13.2.

Quel type d'hérédité est incriminé dans nos observations 1 et 2 ?

Les deux enfants présentent une pseudohypoparathyroïdie de type I avec ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT et déficit en protéine Gs.

Aucune anomalie du métabolisme phosphocalcique ni déficit en protéine Gs ne sont mis en évidence chez le père.

La mère de morphotype tout à fait normal présente un déficit en protéine Gs. Ceci pourrait suggérer une transmission autosomique dominante liée à l'X mais il n'est pas possible de conclure en l'absence d'étude de la protéine Gs chez les autres ascendants. (cf arbre généalogique.)

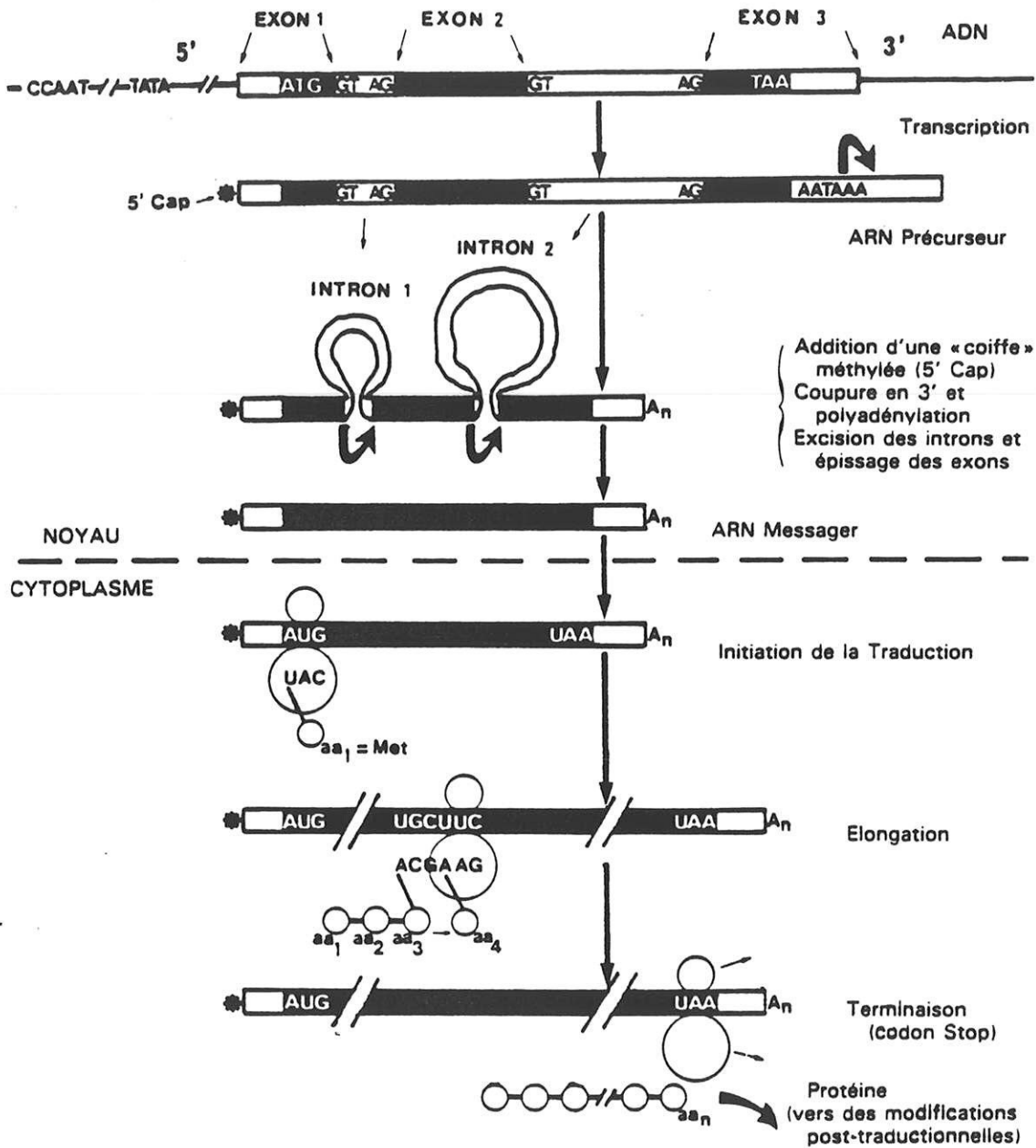


Schéma n°13

*Transcription de l'ADN et
maturation de l'ARN messenger.*

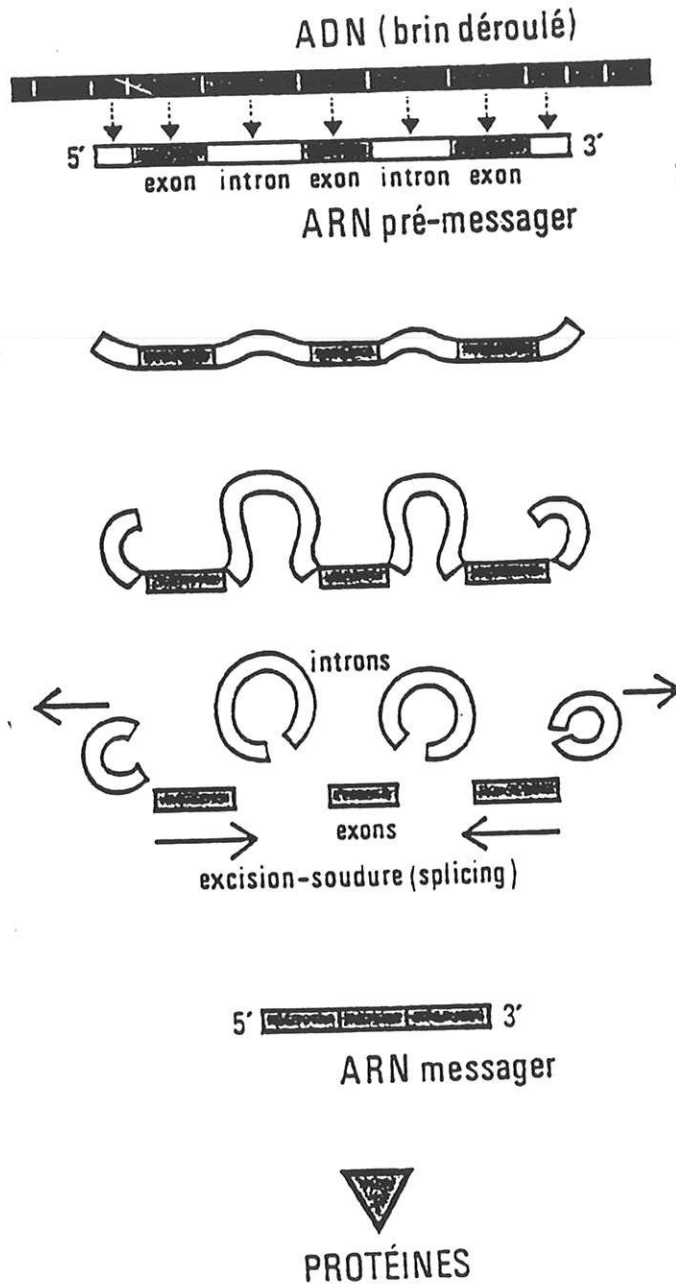


Schéma n°14

THERAPEUTIQUE

XII - THERAPEUTIQUE (53,56)

Le but recherché dans le traitement de la pseudohypoparathyroïdie est de maintenir une calcémie entre 2,2 et 2,4 mmol/l, la calciurie restant à des taux inférieurs à 0,15 mmol/Kg/24H soit inférieurs à 6 mg/Kg/j.

Outre la nécessité d'un apport calcique parentéral ou oral (1000 mg/m² de calcium) en cas d'hypocalcémie, le traitement fait appel actuellement aux dérivés hydroxylés de la vitamine D.

Ce peut être le 1.25 (OH)₂ D₃ (ROCALTRON Roche) dont la demi vie est de 12 heures et qui se présente sous forme de gélules à 0,25 ug ou le 1 alpha OH D₃ (UN - ALFA Léo) qui se présente sous forme de gélules à 0,25 ug, mieux encore sous forme de gouttes pédiatriques à 0,1 ug et dont la demi vie après hydroxylation hépatique en 25 est d'environ 24 heures.

La posologie utile adaptée aux chiffres de la calcémie et de la calciurie peut être de 0,5 à 4 ug/j en une prise pour le 1 alpha OH D₃ ou de 0,5 à 2ug/j en deux prises pour le 1.25 (OH)₂ D₃.

Cette thérapeutique doit être surveillée en particulier à la recherche d'un surdosage avec hypercalcémie d'où la nécessité de contrôles réguliers de la calcémie. Cette surveillance doit être mensuelle la première année puis trimestrielle.

La normalisation de la calcémie est obtenue assez rapidement en une à trois semaines après le début du traitement. La phosphorémie et la parathormonémie ont une décroissance plus lente.

Le traitement par vitamine D n'améliore pas la réponse en AMPc lors du test à la PTH.

Les manifestations radiologiques et histomorphométriques évocatrices d'hyperparathyroïdisme sont inconstamment influencées par le traitement.

En cas d'hypothyroïdie associée, une substitution thyroïdienne sera à mettre en oeuvre par L thyroxine. Il semble donc nécessaire d'évaluer régulièrement la fonction thyroïdienne des patients PHP I.

Une élévation de la TSH isolée avec hormonémie normale pourra être surveillée dans un premier temps. L'abaissement des taux de T4 libre imposera le traitement substitutif définitif.

Dans la littérature, il n'est pas fait mention de traitement substitutif de la fonction gonadique.

- Limites du traitement :

Certains patients pseudohypoparathyroïdiens présentent une résistance au traitement avec apparition d'une calciurie importante exposant au risque de lithiase rénale. On peut alors faire appel aux diurétiques thiazidiques qui augmentent la réabsorption calcique urinaire.

-Durée du traitement :

Le traitement de la pseudohypoparathyroïdie est uniquement symptomatique et habituellement définitif.

Certains sujets pseudohypoparathyroïdiens normalisent cependant spontanément leur calcémie.

CONCLUSION

Déjà de part son appellation la pseudohypoparathyroïdie évoque une pathologie complexe. Tel est le cas.

Complexité clinique avec une grande variabilité d'expression phénotypique illustrée par les différents signes que nous avons décrits dans le cadre de l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

Complexité biochimique avec les perturbations du complexe adényl cyclasique à l'origine du syndrome de résistance hormonale caractéristique de cette pathologie.

Complexité nosologique avec les différents critères de classification utilisés.

Complexité génétique enfin avec différents modes de transmission possibles, la transmission autosomique dominante étant ce jour la plus fréquemment reconnue.

Désormais, les progrès dans la compréhension de la pseudohypoparathyroïdie, affection modèle de syndrome de résistance hormonale, tiendront à la fois des études cliniques multicentriques réunissant de nombreux cas isolés ou familiaux d'expression variable et des études fondamentales en vue d'en définir la ou les anomalies moléculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1) ALAM S.M, KELLY W

Spinal cord compression associated with pseudohypoparathyroidism.

J.R. Soc. Med., 1990 ; 83 : 50 - 51.

2) ALBRIGHT F, BURNETTE C.H, SMITH PH, PARSON W.

Pseudohypoparathyroidism. An example of Seabright Bantam Syndrome.

Endocrinology, 1942 ; 30 : 922 - 932.

3) ALBRIGHT F, FORBES A.P, HENNEMAN PH.

Pseudopseudohypoparathyroidism.

Trans. Asso. Am. Physicians, 1952 ; 65 : 337 - 350.

4) ALLEN DB, FRIEDMAN AL, GREER FR, CHESNEY RW.

Hypomagnesemia masking the appearance of elevated parathyroid hormone concentrations in familial pseudohypoparathyroidism.

Am. J. Med. Genet., 1988 ; 31 : 153 - 158.

5) BALSAN S., DAVID L.

Parathormone, calcitonine et vitamine D.

Endocrinologie pédiatrique. Doin Editeurs. 494-523.

6) BARRETT D, BRESLAU N.A, WAX M.B, MOLINOFF P.B, DOWNS RW.

New form of pseudohypoparathyroidism with abnormal catalytic adenylate cyclase.

Am. J. Physiol., 1989 ; 277 - 83.

7) BELL N.H., AVERY S., SIMBA J., CLARCK C.M, ALLEN D.O., JOHNSTON.

Effects of dibutyryl cyclic adenosid 3', 5' monophosphate and parathyroid extract on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.

J. Clin. Invest., 1973 ; 51 : 816 - 823.

8) BLIN O., MASSON G., SERRATRICE G.

Blepharospasm associated with pseudohypoparathyroidism and bilateral basal ganglia calcifications.

Mov. Disord. 1991 ; 6 : 379.

9) BONADIO WA.

Hypocalcemia caused by pseudohypoparathyroidism presenting as convulsion.

Pediatr. Emerg. care, 1989 ; 5 : 22 - 23.

10) BOURNE HR, SANDERS DA, MC CORMICK F.

The GTPase superfamily : conserved structure and molecular mechanism.

Nature, 1991 ; 349 : 117.

11) BRESLAU NA.

Pseudohypoparathyroidism : current concepts.

Am. J. Med. Sci, 1989 ; 298 : 130 - 140.

12) BRESLAU NA, MOSES AM, PALC CYC.

Evidence for bone remodeling but lack of calcium mobilization response to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism.

J. Clin. Endocrinol. Metab, 1983 ; 57 : 638 - 644.

13) BRESLAU NA, WEINSTOCLE RS.

Regulation of $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ synthesis in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.

Am. J. Physiol., 1988 ; 255 : 730 - 736.

14) BRICKMAN AS, STERN N, SOWERS JR.

Hypertension in pseudohypoparathyroidism type I.

Am. J. Med., 1988 ; 785 - 792.

15) BRICKMAN AS, STERN N, SOWERS JR.

Circadian variations of catecholamines and blood pressure in patients with pseudohypoparathyroidism and hypertension. *Chronobiologia*, 1990 ; 37 - 44.

16) BROWN MD, AARON G.

Pseudohypoparathyroidism : a case report. *Pediatr. Dent.*, 1991 ; 13 : 106 - 109.

17) CAREL J.C.

Réceptivité à la parathormone et protéines G. *Actualités en Endocrinologie Pédiatrique : thyroïde et parathyroïde*. 1993. 203-214.

18) CEDERBAUM SD, LIPPE BM.

Probable autosomal recessive inheritance in a family with Albright hereditary osteodystrophy and a evaluation of the genetics of the disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 1973 ; 25 : 638.

19) CHASE L.R, AURBACH GD.

Parathyroid function and the renal excretion of 3' 5' adenylic acid. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* 1967 ; 58 : 518 - 523.

20) CHASE L.R., MELSON G.L, AURBACH GD.

Pseudohypoparathyroidism : defective excretion of 3', 5' . AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.*, 1969 ; 48 : 1832 - 1844.

21) COHEN D.A.

Shortened roots in the maxilla and mandible. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. pathol.*, 1991 ; 71 : 252.

22) DREZNER M.K., BURCH W.M.

Altered activity of the nucleotide regulatory site in the parathyroid hormone sensitive adenylate cyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism.

J. Clin. Invest., 1978 ; 62 : 1222 - 1227.

23) DREZNER M.K, HAUSSLER M.R.

Normocalcemic pseudohypoparathyroidism association with normal vitamin D3 metabolism.

Am. J. Med., 1979 ; 66 : 503 - 508.

24) DREZNER M.K, NEELow FA, HAUSSLER M, MC PHERSON HT, LEBOVITZ H.E.

1,25 dihydroxycholecalciferol deficiency : the probable cause of hypocalcemia and metabolic bone disease in pseudohypoparathyroidism.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976 ; 42 : 621 - 628.

25) DREZNER MK., NEELow FA., LEBOVITZ H.E.

Pseudohypoparathyroidism type II : a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal.

N. Engl. J. Med., 1973 ; 289 : 1056 - 1060.

26) FARFEL Z, ABOOD M.E, BRICKMAN A.S, BOURNE H.R.

Deficient activity of receptor cyclase coupling protein in transformed lymphoblasts of patients with pseudohypoparathyroidism type I.

J. Clin. Endocrinol. Metab, 1982 ; 55 : 113 - 117.

27) FARFEL Z, BOURNE H.R.

Deficient activity of receptor - cyclase coupling protein in platelets of patients with pseudohypoparathyroidism.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980 ; 51 : 1202 - 1204.

28) FARFEL M.K, BRICKMANN A.S, KASLOW H.R. , BROTHERS V.M, BOURNE H.R.

Defect of receptor - cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism.

N. Engl. J. Med., 1980 ; 303 : 237 - 241.

29) FARFEL Z, BROTHERS V.M, BRILMAN A.S, CONTE F., WEER R., BOURNE H.R.

Pseudohypoparathyroidism : inheritance of deficient receptor - cyclase coupling activity.

Proc. Natl. Acad. Sci., 1981 ; 78 : 3098 - 3102.

30) FARFEL Z, FRIEDMAN E.

Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns protein deficiency.

Ann. Intern. Med., 1986 ; 105 : 197 - 199.

31) FITCH N.

Albright's hereditary osteodystrophy : a review.

Am. J. Med. Genet., 1982 ; 11 - 29.

32) FRAULL CM., WELLBURY RR., PAUL B., KENDALL TAYLOR P.

Pseudohypoparathyroidism : its phenotypic variability and associated disorders in a large family.

Q. J. Med., 1991; 78 : 251-264.

33) FUYER M.J, FRITZ SR, HEATH H.

Accumulation of cyclic 3' 5' adenosine monophosphate in cultured neonatal human dermal fibroblasts exposed to parathyroid hormone and prostaglandine E2.

Mayo Clin. Proc., 1986 ; 61 : 263 - 267.

34) GREENBERG S.R, KARABELL S., SAADE G.A.

Pseudohypoparathyroidism : a disease of the second messenger.

Arch. Intern. Med., 1972, 129 : 633 - 637.

35) GUNZBURG J.

Les petites protéines G.

Medecine sciences 1992 ; 8 : 322 - 323.

36) HAMON P., HAMON B.

Métabolisme du calcium. Rappel physiologique.

Concours Médical 1986 ; 108 - 27 : 2237 - 2242.

37) HENKIN R.I.

Impairment of olfaction and of the tastes of sour and bitter in pseudohypoparathyroidism.

J. Clin Endocrinol. 1968 ; 624 - 628

38) HEWITT M., CHAMBERS TL.

Early presentation of pseudohypoparathyroidism.

J.R. Soc. Med., 1988 ; 81 : 666 - 667.

39) HIGASHI K., HONDA K, MORITA M, UMEDA T, SHIMADA T, KIMERA K, SHIDO T, ARITA I, SATO T.

Pseudohypoparathyroidism showing positive phosphaturic and negative cyclic AMP excretion response to parathyroid hormone.

Endocrinol. Japon. 1989, 36 : 465 - 469.

40) IZRAELI S, METZKER A, HOREV G, KARMI D, MERLOB P, FARFEL Z.

Albright's hereditary osteodystrophy with hypothyroidism, normocalcemia and normal Gs protein activity : a family presenting with congenital osteoma cutis.

Am. J. Med. Genet., 1982 ; 43 : 764 - 767.

41) KAGEYAMA Y, KAWAMURA J, AJISAWA A, YAMADA T, IIKUNI K.

A case of pseudohypoparathyroidism type I associated with gonadotrophin resistance and hypercalcitoninaemia.
Jpn. J. Med., 1988 ; 27 : 207 - 210.

42) KOCH T, LEHNHARDT E, BOTTINGER E, PFEUFFER T, PALM D, FISCHER B, RADEKE H, HESCH D.

Sensori neura hearing loss owing to deficient G proteins in patients with pseudohypoparathyroidism : result of a multicenter study.

Eur. J. Clin. Invest., 1990 ; 20 : 416 - 421.

43) KRUSE K, KRACHT U, WOHLFART K, KRUSE U.

Biochemical markers of bone turnover, intact serum parathyroid hormone and renal calcium excretion in patients with pseudohypoparathyroidism and hypoparathyroidism before and during vitamin D treatment.

Eur. J. Pediatr. 1989 ; 148 : 535 - 539.

44) LAGARDE A, KEREDEL LM, KEREDEL B.

Structural and ultrastructural study of the teeth in a suspected case of pseudohypoparathyroidism.

J. Biol. Buc., 1989 ; 17 : 109 - 114.

45) LAROUERE M.J, COLEMAN G, TELIAN SA, KEMINK JL.

Malleus head fixation : association with pseudohypoparathyroidism.

Am. J. otol., 1990 ; 11 : 354 - 356.

46) LEVINE MA, AHN TG, KLUPT SF, KAUFMAN KD, SMALLWOOD PM, BOURNE HR, SULLIVAN KA, VAN DOP C.

Genetic deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide binding protein Gs as the molecular basis for Albright's hereditary osteodystrophy.

Proc. Natl. Acad. Sci. ; 1988 ; 85 : 617 - 621.

47) LEVINE M.A, DOWNS R.W, MOSES AM, BRESLAU MA, MARX S.J, LASTER R.D, RIZZOLI R.E, AURBACH G.D, SPIEGEL AM.

Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism associated with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein.

Am. J. Med., 1983 ; 74 : 545 - 546.

48) LEVINE M.A, DOWNS R.W, SINGER M, MARX S.J, AURBACH G.D, SPIEGEL AM.

Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism.

Bioch. Biophys. Res. Com., 1980 ; 94 : 1319 - 1324.

49) LEVINE M.A, EIL C, DOWNS R.W, SPIEGEL AM.

Deficient guanine nucleotide regulatory unit activity in cultured fibroblast membranes from patients with pseudohypoparathyroidism type I : a cause of impaired synthesis of 3', 5' cyclic AMP by intact and broken cells.

J. Clin. Invest., 1983 ; 72 : 316 - 324.

50) LEVINE M.A, JAP TS, HUNG W.

Infantile hypothyroidism in two sibs : an unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia.

J. Pediatrics, 1985 ; 107 : 919 - 922.

51) LEVINE M.A, JAP TS, MAUSETH R.S, DOWNS RW, SPIEGEL AM.

Activity of the stimulatory guanine nucleotide binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism : biochemical, endocrine and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986 ; 62 : 497 - 502.

52) LUMBROSO S, LOBACCARO JM, CHEVALIER C, DUMAS R, SULTAN CH.

Syndrome de Mac Cune Albright, aspects moléculaires.

Rev. Franc. Endocrinol. Clin. 1993, 34 : 143 - 151.

53) MALLET E.

Qu'en est-il actuellement du syndrome pseudohypoparathyroïdien ?

Arch. Fr. Pediat. 1989 ; 46 : 473 - 476.

54) MALLET E.

Exploration de la fonction parathyroïdienne chez l'enfant.

Rev. Franç. Endocrinol. clin., 1991 ; 32 : 35 - 44.

55) MALLET E, GUGI B, BASUYAU JP.

Exploration fonctionnelle actuelle de l'hypoparathyroïdie de l'enfant.

Ann. Endocrinol. (Paris), 1983 ; 44 : 235 - 238.

56) MALLET E, MARGUET C, MARTIN D, BASUYAU J.P, BRUNELLE PH.

Les pseudohypoparathyroïdies.

Actualités en Endocrinologie Pédiatrique : thyroïde et parathyroïde. 1993 ; 215-226.

57) MANABE Y, ARAKI M, TAKEDA K, YOKOTA S, KIMIRA T.

Pseudohypoparathyroidism with striopallidodentate calcification. A case report and review of the literature.

Jpn. J. Med. 1989 ; 391 - 395.

58) MANN J.B, ALTERMAN S, HILLS A.G.

Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypothyroidism.

Ann. Intern. Med. 1962 ; 56 : 315 - 342.

59) MIURA R, YUMITA S, YOSHINAGA K, FURUKAWA Y.

Response of plasma 1.25 dihydroxyvitamin D in the human PTH (1-34) infusion test : an improved index for the diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.

Calcif. Tissue. Intern., 1990 ; 46 : 309 - 313.

60) MONN E, OSNES J.B, OYE I, WEFRING KW.

Pseudohypoparathyroidism : a difficult diagnosis in early childhood.

Acta Paediatr. Scand., 1976 ; 65 : 487 - 493.

61) OKAZAKI R, MATSUMOTO T, FURUKAWA Y, FUJIMOTO Y, NIIMI H, SERNO Y, FUJITA T, NAGATAKI S, OGATA E.

Serum intact parathyroid hormone concentration measured by a two-site immunoradiometric assay in normal subjects and patients with various parathyroid disorders.

Endocrinol. Japon, 1992 ; 39 : 115 - 120.

62) PATTEN JL, JOHNS DR, VALLE D, EIL C, GUYPURO PA, STEELE G, SMALLWOOD PM, LEVINE MA.

Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy.

N. Engl. J. Med., 1990 ; 322 : 1412 - 1419.

63) PATTEN JL, LEVINE MA.

Immunochemical analysis of the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in patients with Albright's hereditary osteodystrophy.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990 ; 71 : 1208 - 1214.

64) PRENDIVILLE JS, LUCLEY AM, MALLORY SB, MUGHAL Z, MIMOUNI F, LANGMAN CB.

Osteoma cutis as a presenting sign of pseudohypoparathyroidism.

Pediatr. Dermatol. 1992 ; 9 : 11 - 18.

65) RAO G, SNITTGER S, HANSMANN I.

G Protein Gs alpha (GNASi) the probable candidate gene for Albright hereditary osteodystrophy is assigned to human chromosome 20 q12 - q13.2.

Genomics, 1991 ; 10 : 257 - 261.

66) ROYER P.

Régulation hormonale du métabolisme du calcium (Biologie et pathologie)

Endocrinologie pédiatrique, Flammarion ,317 - 360.

67) SCHUSTER V, SANDHAGE K.

Intracardiac calcifications in a case of pseudohypoparathyroidism type Ia.

Pediatr. Cardiol., 1992 ; 13 : 237 - 239.

68) SHIMA M, NOSE O, SHIMIZU K, SERNO Y, YABUUCHI H, SAITO T.

Multiple associated endocrine abnormalities in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ia.

Eur. J. Pediatr., 1988 ; 147 : 536-538.

69) SIEJKA SJ, KNEZEVIC WV, PULLMAN PT.

Dystonia and intracerebral calcification :
pseudohypoparathyroidism presenting in an eleven year old girl.
Aust. N.Z. J. Med., 1988 ; 607 - 609.

70) SPIEGEL A.M

Albright's hereditary osteodystrophy and defective G proteins.
N. Eng. J. Med., 1990 ; 322 : 1461- 1462.

71) SPIEGEL A.M.

Clinical implications of guanine nucleotide binding proteins
as receptor effector couplers.
N. Engl. J. Med., 1985 ; 312 : 26 - 33.

72) STEINBACH HL, YOUNG DA, USAF MC.

The roentgen appearance of pseudohypoparathyroidism and
pseudopseudohypoparathyroidism. Differentiation from the
syndroms associated with short metacarpals, metatarsals and
phalanges.
Am. J. Roentgenol., 1966 ; 97 : 49 - 66.

73) STIRLING HF, DARLING J.A.B, BARR DG.D.

Plasma cyclic AMP response to intravenous parathyroid
hormone in pseudohypoparathyroidism.
Acta. Paediatr. Scand., 1991 ; 80 : 333 - 338.

74) TALON P, KRAUS H, BEYER P.

Pseudopseudohypoparathyroidie. A propos d'une observation
familiale.
Ann. Pediatr., 1985 ; 32 : 295 - 302.

75) THAKKER RV.

Molecular genetics of mineral metabolic disorders.
J. Inherit. Metab. Dis., 1992 ; 15 : 592 - 609.

76) VAN DOP C.

Pseudohypoparathyroidism : clinical and molecular aspects.
Semin. Nephrol. 1989 ; 9 : 168 - 178.

77) VAN DOP C, BOURNE HR, NEER RM.

Father to son transission of decreased Ns activity in
pseudohypoparathyroidism type Ia.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984 ; 59 : 825 - 828.

**78) VAN DOP C, WANG H, MULARKAL RM, TOLO VT,
ROSENBAUM AE.**

Pseudohypoparathyroidism with spinal cord compression.
Pediatr. Radiol. 1988 ; 18 : 429 - 431.

**79) WEINSTEIN LS, GEJMAN PV, FRIEDMAN E, KADOWAKI T,
COLLINS RM. SPIEGEL AM.**

Mutations of Gs alpha subunit gene in Albright's hereditary
ostedystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990 ; 87 : 8287 - 8290.

80) WEISMAN Y, GOLANDER A, SPIRER Z, FARFEL Z.

Pseudohypoparathyroidism type Ia presenting as congenital
hypothyroidism.
J. Pediatr., 1985 ; 107 : 413 - 415.

81) YAMAMOTO M, TAKUWA Y, MASUKO S, OGATA E.

Effects of endogenous and exogenous parathyroid hormone on
tubular reabsorption of calcium in pseudohypoparathyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988 ; 66 : 618 - 625.

82) YOKORO S., MATSUO M, OHTSUKA T, OHZELEI T.

Hyperthyrotropinemia in neonate with normal thyroid hormone
levels : the earliest diagnostic clue for pseudohypoparathyroidism.
Biol. Neonate, 1990 ; 58 : 69 - 72.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

PLAN	p 9
INTRODUCTION	p 15
I - HISTORIQUE	p 17
II - OBSERVATION N°1.....	p 20
III - OBSERVATION N°2	p 30
IV - OBSERVATION N°3	p 34
V - METABOLISME DU CALCIUM	p 38
5.1 - Facteurs de régulation	p 40
5.1.1) <u>Parathormone</u>	p 40
A) structure des PTH	p 41
B) régulation de la sécrétion de PTH	p 44
C) action de la PTH	p 45
- action sur le rein.....	p 47
- action sur l'os	p 48
- action sur d'autres organes	p 49

5.1.2) Vitamine D	p 50
A) structure chimique	p 50
B) métabolisme, activation	p 51
C) effets biologiques des dérivés hydroxylés	p 52
D) action de la vitamine D :	p 52
- <i>action intestinale</i>	p 52
- <i>action osseuse</i>	p 53
- <i>action rénale</i>	p 53
- <i>action musculaire</i>	p 54
- <i>vitamine D et glandes parathyroïdies</i> .	p 54
- <i>action sur la croissance</i>	p 54
- <i>action sur l'homéostasie</i> <i>phosphocalcique</i>	p 54

5.1.3) Calcitonine	p 56
A) origine	p 56
B) structure chimique	p 56
C) métabolisme	p 56
D) effets physiologiques	p 57

VI - PHYSIOPATHOLOGIE

p 61

6.1 - Caractéristiques générales des protéines G	p 64
6.2 - Structure des sous-unités alpha, bêta, gamma	p 69
6.3 - Récepteurs activant les protéines G ...	p 72
6.4 - Effecteurs des protéines G	p 72
6.5 - Altérations des protéines G en pathologie	p 74
*) modification post traductionnelles des protéines G par des toxines bactériennes	p 74
*) mutation des gènes codant pour les sous unités alpha	p 75
*) anomalies secondaires des protéines G ...	p 76

VII - ASPECTS CLINIQUES	
OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT	p 79
7.1 - Poids et taille	p 80
7.2 - Face et cou.....	p 80
7.3 - calcifications ectopiques	p 81
7.4 - anomalies du squelette	p 82
7.5 - système nerveux central	p 84
7.6 - autres anomalies endocri- niennes	p 87
7.7 - signes liés à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie	p 88
7.8 - anomalies dentaires	p 88
7.9 - autres anomalies	p 89
VIII - BIOLOGIE	p 92
8.1 - hypothyroïdie	p 92
8.2 - résistance aux gonadotrophines	p 94
8.3 - autres résistances hormonales	p 95
IX - EXPLORATION DE LA FONCTION PARATHYROIDIENNE CHEZ L'ENFANT	p 96
9.1 - appréciation du taux de parathormone humaine circulante	p 97
9.1.a) dosage de la PTH plasmatique	p 97
9.1.b) dosage biologique de la PTH humaine...	p 98
9.2 - dosage de la protéine G érythro- cytaire	p 99

9.3 - étude de la réceptivité périphérique rénale à l'hormone parathyroïdienne ..p	99
9.3.a) appréciation de l'adénosine monophosphate cyclique "néphrogénique"	p 99
9.3.b) étude de la sensibilité du récepteur rénal à la PTH : Test d'Elsworth Howard	p 100
9.3.c) étude de la sensibilité du récepteur osseux à la PTH	p 103
9.3.d) étude de la réponse plasmatique en 1.25 (OH) ₂ D ₃ à l'injection de PTH.....	p 105

X - CLASSIFICATION DES PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES	p 107
--	--------------

XI - GENETIQUE	p 113
-----------------------------	--------------

XII - THERAPEUTIQUE	p 123
----------------------------------	--------------

CONCLUSION	p 126
-------------------------	--------------

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p 128
--	--------------

TABLE DES MATIERES	p 140
---------------------------------	--------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Mots clés : Pseudohypoparathyroïdie
ALBRIGHT ostéodystrophie
Pédiatrie

Résumé :

La pseudohypoparathyroïdie représente une pathologie complexe caractérisée par l'existence d'un syndrome de résistance hormonale associé ou non à un morphotype particulier connu sous le terme d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

Depuis sa description initiale par cet auteur en 1942, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de cette maladie, surtout depuis la découverte du rôle des protéines G, GTP dépendantes, dans la transmission du signal hormonal.

Ainsi, une classification plus précise des différents types de pseudohypoparathyroïdies a pu être établie.

A propos de trois observations pédiatriques, une étude clinique, physiopathologique et génétique de cette pathologie est envisagée.

BON A IMPRIMER N° 67

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Mots-clés : Pseudohypoparathyroïdie
ALBRIGHT ostéodystrophie
Pédiatrie

Résumé :

La pseudohypoparathyroïdie représente une pathologie complexe caractérisée par l'existence d'un syndrome de résistance hormonale associé ou non à un morphotype particulier connu sous le terme d'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT.

Depuis sa description initiale par cet auteur en 1942, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de cette maladie, surtout depuis la découverte du rôle des protéines G, GTP dépendantes, dans la transmission du signal hormonal.

Ainsi, une classification plus précise des différents types de pseudohypoparathyroïdies a pu être établie.

A propos de trois observations pédiatriques, une étude clinique, physiopathologique et génétique de cette pathologie est envisagée.

COREP

58, avenue de la Libération - LIMOGES

☎ 55 77 25 95