

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTÉ de MÉDECINE**

**Année 2011**

**Thèse N° [   ]**

**PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYROIDIE  
ET REGION CHROMOSOMIQUE 2q37 :  
A PROPOS D'UN CAS FAMILIAL**

**Thèse**

**pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine**

**présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2011**

**par**

**Cécile JACOT-ETOUBLEAU**

**Née le 3 avril 1980 à Nantes (44)**

**Thèse dirigée par Madame le Professeur Catherine YARDIN**

**Membres du Jury**

**Mme le Professeur A. LIENHARDT-ROUSSIE..... Président**

**Mme le Professeur M.P. TEISSIER-CLEMENT..... Juge**

**Mme le Professeur C. YARDIN..... Juge**

**Mme le Docteur C. LAROCHE-RAYNAUD..... Juge**

**Mme le Docteur F. SILVESTRE-COMPAIN..... Membre invité**



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTÉ de MÉDECINE**

**Année 2011**

**Thèse N° [   ]**

**PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYROIDIE  
ET REGION CHROMOSOMIQUE 2q37 :  
A PROPOS D'UN CAS FAMILIAL**

**Thèse**

**pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine**

**présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2011**

**par**

**Cécile JACOT-ETOUBLEAU**

**Née le 3 avril 1980 à Nantes (44)**

**Thèse dirigée par Madame le Professeur Catherine YARDIN**

**Membres du Jury**

**Mme le Professeur A. LIENHARDT-ROUSSIE..... Président**

**Mme le Professeur M.P. TEISSIER-CLEMENT..... Juge**

**Mme le Professeur C. YARDIN..... Juge**

**Mme le Docteur C. LAROCHE-RAYNAUD..... Juge**

**Mme le Docteur F. SILVESTRE-COMPAIN..... Membre invité**

# LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE MEDECINE UNIVERSITE DE LIMOGES

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSEESSEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques

Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEAULIEU</b> Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
<b>BEDANE</b> Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD</b> François	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DESPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel ( <b>Sur 31/08/2012</b> )	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FEISS</b> Pierre ( <b>Sur 31.08.2013</b> )	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>GAROUX</b> Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
<b>GASTINNE</b> Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MAUBON</b> Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>MELLONI</b> Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
<b>MERLE</b> Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOULIES</b> Dominique (C.S) ( <b>Sur. 31.08.2013</b> )	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE	
<b>PARAF</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION	
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES	
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
<b>VALLAT</b> Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis (C.S)	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et
PREVENTION	
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION MEDICALE
<b>VIROT</b> Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MOUNIER</b> Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE

## PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

## P.R.A.G.

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

## PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

<b>BUCHON</b> Daniel	MÉDECINE GÉNÉRALE
<b>BUISSON</b> Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	MEDECINE GENERALE
<b>PREVOST</b> Martine	MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

---

**A mon jury de thèse**

**Mme le Professeur Anne Lienhardt-Roussie**  
**Pédiatrie**  
**Pédiatrie des hôpitaux**  
**Professeur des universités**  
**Praticien hospitalier**  
**Chef de service**

Votre patience, votre côté maternel et l'intérêt que vous portez à votre métier m'ont confortée dans mon choix de l'endocrinologie pédiatrique.

Vous avez toujours répondu présente dans les moments difficiles et les aléas de mon parcours et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Dans moins d'un mois, je travaillerai à vos côtés, j'espère que je serai à la hauteur de vos attentes et que je ne vous décevrai pas.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

**Mme le Professeur Marie-Pierre Teissier-Clément**  
**Endocrinologie Diabétologie**  
**Maladies métaboliques**  
**Médecine de la reproduction**  
**Professeur des universités**  
**Praticien hospitalier**

Vous m'avez appris avec beaucoup de gentillesse et de bonne humeur à apprécier le « monde adulte » de l'endocrinologie, et m'avez, vous aussi, confortée dans mon orientation professionnelle.

Je garderai toujours un excellent souvenir de mon passage en MIB, à travailler avec vous, Stéphanie Lopez et surtout Manith... J'espère que le fait de travailler en endocrinologie pédiatrique me permettra de renouveler, à l'occasion, cette expérience. Je suis extrêmement touchée que vous ayez accepté de siéger dans ce jury. Recevez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

**Mme le Professeur Catherine Yardin**  
**Histologie Cytologie Cytogénétique**  
**Biologie cellulaire et de la reproduction**  
**Professeur des universités**  
**Praticien hospitalier**  
**Chef de service**

Travailler avec vous a été un plaisir. Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner et de me guider pour ce travail.

J'ai une réelle admiration pour votre travail, vos connaissances et votre souci de la perfection dans tout ce que vous entreprenez. J'aimerais réussir à vous ressemblez un jour.



**Mme le Docteur Cécile Laroche-Raynaud**  
**Pédiatrie**  
**Pédiatrie des hôpitaux**  
**Praticien hospitalier**

Je suis très contente de te voir siéger au jury de ma thèse. J'admire l'écoute, l'intimité mais également le professionnalisme dont tu fais preuve avec tes patients et leurs parents.

Merci pour ta gentillesse et tes conseils. Je regrette de n'avoir pu passer six mois à tes côtés.

Vois dans ce travail l'expression de ma gratitude la plus sincère.

**Mme le Docteur Florence Silvestre-Compain**  
**Pédiatrie**  
**Pédiatrie des hôpitaux**  
**Médecin des hôpitaux**

Ma copine d'endoc...Toujours prête pour traverser la France, l'Europe voir l'Océan Atlantique pour quelques heures de congrès et de bonnes soirées de rigolade à refaire le monde de la pédiatrie Limougeaude.

L'endocrino sans toi ce n'est plus vraiment l'endocrino ! Tu me manqueras pour les débriefings de consultation (et un staff (même téléphonique) par semaine me paraît indispensable), mais surtout pour discuter des nouvelles tendances vestimentaires, et des expressions vulgaires à la mode.

Je te suis reconnaissante de clôturer cette collaboration en participant à mon jury de thèse.

## **A mes collègues de travail**

Au Professeur Vincent Guignonis, merci pour ton enseignement, ta patience et ta simplicité. C'est appréciable de constater que l'on peut avoir énormément de connaissances sans en faire étalage à longueur de journée. Je garderai un souvenir ému du remontage de Babylog à 3h du matin, et de la « pipi étude » avec Marianne Reveret. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi.

J'ai une pensée toute particulière pour le service de pédiatrie de Brive qui m'a supportée pendant un an et qui donne envie de travailler en équipe:

Mr Gautry, vous m'avez initiée au diabète de l'enfant, à l'EEG à l'échographie de hanches... quelle multidisciplinarité ! J'ai beaucoup appris à vos côtés, et votre bonne humeur est une motivation au quotidien.

Anne Fargeot, ta gentillesse et tes compétences professionnelles sont un exemple pour moi. Tu incarnes la pédiatre telle que l'on se l'imagine. Merci pour tout.

Elisabeth Bélivier, j'admire ta capacité à aller au fond des choses et à prendre à cœur chaque enfant dont tu t'occupes. Je suis prête à retourner en congrès avec toi dès que tu le souhaites. Cela restera toujours un très bon souvenir...

Anne Sabouraud, tu mets tant d'énergie dans tout ce que tu entreprends ! Merci pour ta joie de vivre.

Et bien sûr Mr Guth, vous m'avez fait faire mes premiers pas en endocrinologie pédiatrique. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous. Si j'en ai l'occasion je vous referai des cookies au chocolat et beurre salé...

A tous les pédiatres de l'HME de Limoges : Antoine, Sophie, Philippe, Fabienne, Anne Constanty, Céline, Clothilde, Jeanne, Caroline, Christophe, Abdel, Véro, Christine, Séverine, Ielena qui ont toujours été disponibles pour m'enseigner la pédiatrie et les subtilités de leur sur-spécialité.

Merci au « chef », Delphine Brouet et Etienne Agudze qui m'ont beaucoup appris avant leur départ.

A Laurène qui m'a aidée à survivre dans le monde de la réanimation en échange de quelques conseils de puériculture (Pas trop tôt les morceaux de jambon !!). Ton sourire et ta bonne humeur sont vraiment agréables au quotidien. Ne change pas ! J'espère que tu resteras travailler avec moi... (Peut-être dans le même bureau qui sait !).

A Marie-Lucile qui a traversé la pédiatrie avec moi, jusqu'à la date de notre thèse ! J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi, mais aussi partager nos congés mater à discuter des prénoms et nos vacances communes. J'espère que l'on saura se trouver du temps pour se voir et pour que nos conjoints fassent connaissance.

A Julie, je t'attends dans deux ans à Nantes pour notre cabinet de groupe ! Sinon prépare-toi à recevoir toute ma famille chez toi à La Réunion. J'aurais aimé partager un stage avec toi. J'admire la quantité de choses que tu sais et ton implication dans ton travail. N'oublie pas, le plus important c'est de prendre du plaisir dans son travail, et de profiter de sa vie personnelle et familiale.

A mes co-internes passées et présentes (11 semestres ce n'est pas rien !) : Marie-Lucile, Marianne R, Florence, Julie, Fanny, Marianne P, Marie, Alex et Alex, Charlotte, Laure, Marion, Anne-Sophie, Elsa et Amélie. Courage ! Le bout du tunnel n'est plus très loin...

A toutes celles (et les rares ceux) qui ont rendu mon passage en pédiatrie vraiment sympa : l'équipe de néonatal, d'hémato (bravo pour votre bonne humeur et votre amour des patients), de PG, de Réa, des urgences et du secrétariat. J'ai une pensée particulière pour Anne-Ma, Olivier, Carole, Sandrine, Sylvie, Céline, Patricia, Jessica, Stéphanie, Catherine Darget, Christelle, Charles, Nathalie, Marie-Hélène, Sylvie de nuit, Sylvie du secrétariat, Claudine... et tant d'autres.

Un grand merci au service d'anesthésie de chirurgie pédiatrique, Dr Béchonnet, Dr Lansade et Isabelle Odin. Vous m'avez permis de démystifier l'intubation. Apprendre à vos côtés a été une réelle bouffée d'oxygène et un grand plaisir !

Merci également à l'équipe de cytogénétique Sandrine, Isabelle, Delphine, Nathalie, Patricia, Christiane, Françoise, Irène et Marie-Line. Vous m'avez accueillie à bras ouverts et m'avez tout expliqué avec beaucoup de patience et de compréhension. Il faudrait que tous les services hospitaliers soient aussi agréables et sympathiques que le vôtre.

## **A ma famille**

A chaton, qui me supporte depuis maintenant 10 ans. Merci de m'avoir suivie jusqu'ici afin de rendre tout cela possible. Le mariage, les enfants, les voyages... Merci de me rendre heureuse.

A mes deux amours, Antoine et Alexandre. Vous me comblez de bonheurs avec vos câlins, vos bisous et vos fous rires.

A mes parents, vous m'avez toujours apporté un soutien inconditionnel dans toutes les étapes de ma vie. C'est grâce à vous que je suis devenue celle que je suis et que je peux exercer le métier que j'aime. J'espère vous rendre fiers de moi aujourd'hui.

A Caro, Anne, Cyrille et Mag, mes sœurs. Vous m'avez donné le goût des familles nombreuses. J'espère pouvoir reproduire le lien qui existe entre nous dans ma propre famille.

A Yves, Nico et Benoît. Je suis très heureuse que vous fassiez partie de ma famille. Tous différents, vous êtes les frères que je n'ai jamais eus.

A Adrien, Charles, Charlotte, Clémence, Amber, Nico, Maxence, Maëlle, Jules et Justine, mes neveux adorés.

A Marie, Yves, Marie-Hélène, Pierre-Yves, Elisabeth, Charlotte, Antoine, Hélène et tous leurs petits. Merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement dans votre famille. J'espère qu'Antoine et Alexandre aimeront La Govelie autant que leurs cousins et cousines.

## **A mes amis**

A Brune, ma sœur de cœur. Toujours là depuis 20 ans !! Même à 400 km l'une de l'autre on se retrouve comme au premier jour. Vivement le retour à Nantes ! Je t'aime fort.

A Anthony. Mon amoureux de mes 15 ans. J'espère qu'on ne se quittera jamais et que l'on sera toujours là l'un pour l'autre.

A Hélène et Céline. Mes copines de Limoges. On a tout vécu ensemble : déménagement, première maison, mariage, premier bébé, deuxième bébé. On a pleuré, rigolé, et parlé, parlé, parlé... derrière un gros ventre, une poussette, un bol de thé, une flûte de champagne ou de la vodka-malabar ! Notre complicité a pallié à l'éloignement familial. Merci pour tout.

A Gordi et Cachalot. Notre rencontre à Brive a transformé notre quotidien limougeaud. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour chaton et moi.

A tous ceux qui sont loin et que j'ai hâte de retrouver. Pierrot, Flavie, Julien, Audrey, Marco, Couchou, Alex, Vincent, Val, Gaël, Lou, Coucou, Elise, Paula, Sébastien et tous les autres. Vous me manquez...

# SOMMAIRE

---

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I- GENERALITES CONCERNANT LA DELETION 2q37

A. HISTORIQUE

1. LE PHENOTYPE D'OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT
2. LA DELETION 2q37

B. PRESENTATION CLINIQUE DE LA DELETION 2q37

1. PHENOTYPE CLINIQUE
2. PHENOTYPE NEURODEVELOPPEMENTAL
3. MALFORMATIONS

C. ASPECT BIOLOGIQUE DE LA DELETION 2q37

D. ASPECTS CHROMOSOMIQUES ET MOLECULAIRES DE LA DELETION  
2q37

1. ANALYSES CHROMOSOMIQUES
2. ANALYSES MOLECULAIRES

E. ORIGINE PARENTALE DE LA DELETION 2q37

F. PRISE EN CHARGE DE LA DELETION 2q37

G. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA DELETION 2q37

1. MUTATION DU GENE *GNAS1*
2. BRACHYDACTYLIE DE TYPE E
3. ACRODYSOSTOSE
4. AUTRES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## II- CAS CLINIQUE

A. DESCRIPTION CLINIQUE ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES  
STANDARDS

1. L'ENFANT MC
2. LA MERE DE MC

B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES GENETIQUES

## III- DISCUSSION

A. AU NIVEAU CLINIQUE

1. ARBRE DECISIONNEL DEVANT UN TABLEAU D'OHA



2. COMPARAISON DE MC AUX CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE

3. SIGNES CLINIQUES ET POINTS DE CASSURE

B. GENETIQUE ET HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE AU NIVEAU CELLULAIRE

1. IMPLICATION DE *HDAC4*

2. *HDAC4* ET *NPPC*

3. HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE AU NIVEAU CELLULAIRE

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

# INTRODUCTION

---

L'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright (OHA) a été décrite pour la première fois par Albright et al. en 1942 (1). En 1990, Patten et al. (2) ont associé ce phénotype à une mutation du gène codant pour la protéine  $Gs\alpha$  : le gène *GNAS1* localisé en 20q13.3. Cette mutation provoque une diminution de l'activité de la protéine  $Gs\alpha$  et de l'AMPc intracellulaire, conduisant à une soudure prématurée du cartilage de croissance. Depuis une vingtaine d'années, la publication d'une centaine de cas présentant un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright sans mutation du gène *GNAS1* mais avec une délétion chromosomique 2q37 et une activité de la protéine  $Gs\alpha$  normale a permis d'identifier une nouvelle entité pathologique. L'hypothèse d'un ou plusieurs gènes localisés dans cette région chromosomique et impliqués dans le développement neurologique et la croissance osseuse a été émise (3- 5).

Nous rapportons un cas familial d'OHA chez un fils et sa mère. La mère est porteuse d'une translocation réciproque équilibrée entre l'extrémité distale des bras longs d'un chromosome 2 et l'extrémité terminale des bras longs d'un chromosome 10. MC, le fils, présente la même translocation réciproque mais déséquilibrée, responsable d'une monosomie partielle 2q et d'une trisomie partielle 10q.

Nous avons tenté de localiser le point de cassure de la translocation en 2q par des examens de cytogénétique et des analyses moléculaires afin d'identifier le gène pouvant être responsable du phénotype d'OHA dans la délétion 2q37.

Après des rappels sur le syndrome délétionnel 2q37, nous présenterons nos cas cliniques et les examens complémentaires réalisés. Puis nous émettrons des hypothèses sur le mécanisme étiopathogénique de ce phénotype, au vu de nos résultats et des données actuelles de la littérature.

# I- GENERALITES CONCERNANT LA DELETION 2q37

---

## A. HISTORIQUE

### 1. LE PHENOTYPE D'OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT

En 1942, Albright et al. (1) ont décrit trois patients associant une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et un phénotype associant un visage lunaire, une stature trapue et un index plus long que le majeur. Ces patients présentaient une résistance à la parathormone (PTH), ce pourquoi les auteurs ont appelé ce tableau « pseudohypoparathyroïdie » (PHP).

En 1952, Albright et al. (6) ont décrit un autre patient avec le même phénotype clinique, mais sans anomalie biologique évocatrice d'une hypoparathyroïdie. Ils ont appelé ce tableau « pseudopseudohypoparathyroïdie » (PPHP).

Les termes de « pseudohypoparathyroïdie » et « pseudopseudohypoparathyroïdie » sont encore utilisés de nos jours. Leur phénotype clinique est communément appelé Ostéodystrophie Héréditaire d'Albright. Ce tableau se caractérise par une obésité, une petite taille, une brachymétacarpie/métatarsie, des ossifications sous-cutanées (dans  $\leq 60\%$  des cas (7)) et un retard mental (1).

En 1990, Patten et al. (2) ont découvert que certains patients avec un phénotype d'Ostéodystrophie Héréditaire d'Albright présentaient une mutation du gène de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G (gène *GNAS1*), responsable d'une perte d'activité de cette protéine. Il en découle une résistance hormonale sur les voies utilisant les récepteurs à protéine G, et notamment la voie de la PTH. Mais l'explication moléculaire des patients présentant un phénotype d'OHA sans résistance hormonale reste en suspend.

En 1994, Wilson et al. (8) expliquent que la différence d'expression clinique de la mutation du gène de la protéine G $\alpha$  dépend du sexe du parent transmettant la mutation. Ce gène est donc soumis à empreinte parentale. Si la mutation touche le gène d'origine maternelle, l'enfant aura un phénotype de PHP1a ; Si la mutation touche le gène d'origine paternelle, l'enfant aura un phénotype de PPHP.

## **2. LA DELETION 2q37**

En 1989, Gorski et al. (9) décrivent le premier patient avec une délétion 2q37. Celui-ci associait une hypotonie sévère, une dysmorphie faciale et un retard mental.

En 1992, Oley et al. (10) rapportent quatre patients sans lien de parenté avec la même délétion 2q37 qui présentent des signes dysmorphiques similaires associant des cheveux, des sourcils et des cils clairsemés et de l'eczéma sans anomalie des dents ni des ongles.

En 1993, Phelan et al. (11) est la première équipe à associer la délétion 2q37 au phénotype d'OHA chez deux patients sans lien de parenté.

En 1995, l'équipe de Wilson (3) a recherché une délétion de cette région chromosomique chez cinq patients présentant une OHA sans anomalie d'activité de la protéine G $\alpha$ . Chacun présentait une délétion en 2q37. Ils ont alors déterminé l'étendue moléculaire de ces délétions.

En 1995, Phelan et al. (12) rapportent quatre patients présentant un tableau de PPHP associé à une microdélétion subtélomérique du bras long d'un chromosome 2 (délétion en 2q37.3) identifiée par marquage en haute résolution chromosomique.

L'association de l'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright à une délétion 2q37 a été confirmée par un nombre croissant d'observations rapportées dans la littérature. Il n'apparaît pas de différence significative dans l'expression des deux anomalies génétiques (la mutation inactivatrice du gène d'origine paternelle de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G et la délétion en 2q37) à l'exception de la présence de calcifications

sous-cutanées et de la diminution de l'activité de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G qui orientent vers la recherche d'une mutation du gène *GNAS1*.

L'incidence annuelle de la délétion 2q37 est estimée à moins de 1/10 000 et plus de 100 cas ont été rapportés (13). Bien que le nombre de cas rapportés soit limité, il semble exister une prépondérance féminine chez les patients porteurs d'une délétion en 2q37 (14). En revanche, aucun mécanisme d'empreinte parentale n'a été retrouvé.

## **B. PRESENTATION CLINIQUE DE LA DELETION 2q37**

La présentation clinique est tirée de la revue de Falk et al. (15).

### **1. PHENOTYPE CLINIQUE**

Le phénotype de la délétion 2q37 se caractérise par l'association de signes cliniques dysmorphiques (non obligatoires) comprenant le phénotype d'Ostéodystrophie Hériditaire d'Albright.

#### **OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT**

En 1942, Albright le décrit comme associant un visage rond, une stature trapue et une longueur des doigts anormale (avec notamment un index plus long que le majeur). En 2010, la description clinique de ce syndrome a évolué et associe : une petite taille, une obésité, un retard mental, une brachymétacarpie/métatarsie, un visage lunaire et des calcifications sous-cutanées. Chacun de ces symptômes est présent dans une proportion variable chez les patients présentant une délétion 2q37 :

- La petite taille dans 23 % des cas (13).

- Le retard de développement ou déficit intellectuel variable de modéré à sévère (cf phénotype neurodéveloppemental).
- La tendance à l'obésité en grandissant dans 50 % des cas (13).
- Une brachymétopie/tarsie des doigts III à V (le plus souvent l'annulaire seul) dans plus de 50 % des cas (14), sans conséquence fonctionnelle rapportée. Ce signe ne serait pas visible cliniquement dans la petite enfance, bien qu'il ait été décrit chez des enfants de moins d'1 an (14).
- Les ossifications sous-cutanées ne sont pas décrites dans le phénotype de la délétion 2q37.

### **DYSMORPHIE FACIALE**

La dysmorphie faciale associe : un visage rond (OHA), des cheveux clairsemés (20 % cas), un front proéminent, des fentes palpébrales obliques vers le bas et en dehors, des yeux profondément situés dans les orbites, des sourcils peu fournis et arqués (décrits chez tous les cas de la revue de Casas (16)), une hypoplasie médiofaciale, une racine nasale enfoncée, des ailes du nez basses et une columelle proéminente, une pointe de nez en forme de V, une lèvre supérieure fine et un palais ogival. Des anomalies variables du pavillon de l'oreille ont également été décrites. Le phénotype facial peut être subtil et difficile à reconnaître par les cliniciens peu expérimentés.

Chacun de ces signes cliniques est décrit dans un tiers à la moitié des cas publiés (16; 17). Les signes dysmorphiques sont d'autant plus nombreux que la délétion est étendue (16).

## AUTRES SIGNES CLINIQUES DE LA DELETION 2q37

- Une hyperlaxité articulaire avec genu valgum/recurvatum, des pieds plats et des scoliooses (14).
- Une clinodactylie du cinquième doigt, des petits pieds/mains et une syndactylie des doigts des mains ou des pieds (13).
- Une micro- ou macrocéphalie (13).

Les mamelons sont souvent très écartés ou surnuméraires. On rapporte plusieurs observations de mamelons ombiliqués dont le premier par Gorski et al. en 1989 (13).

Tous les signes cliniques sont récapitulés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Signes cliniques de la délétion 2q37**

Dysmorphie faciale	Autres signes cliniques
<p><b><u>-Visage :</u></b>  <b>Visage rond</b>  <b>Front proéminent</b>  <b>Hypoplasie médiofaciale</b>  <b><u>-Pilosité :</u></b>  <b>Cheveux clairsemés</b>  <b>Sourcils peu fournis et arqués</b>  <b><u>-Yeux :</u></b>  <b>Fentes palpébrales obliques</b>  <b>Globes oculaires enfoncés</b>  <b><u>-Nez :</u></b>  <b>Racine nasale enfoncée</b>  <b>Ailes du nez basses</b>  <b>Columelle proéminente</b>  <b>Pointe de nez en forme de V</b>  <b><u>-Bouche :</u></b>  <b>Lèvre supérieure fine</b>  <b>Palais ogival</b>  <b><u>-anomalies variables du pavillon de l'oreille</u></b></p>	<p><b><u>-Retard de développement psychomoteur</u></b>  <b><u>-Petite taille</u></b>  <b><u>-Obésité</u></b>  <b><u>-Mains/Pieds :</u></b>            Brachymétacarpie/tarsie            Clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt            Petits pieds/mains            Syndactylie des doigts des mains ou des pieds  <b><u>-Hyperlaxité articulaire :</u></b>            Genu valgum/recurvatum            Pieds plats            Scoliooses  <b><u>-Micro- ou macrocéphalie</u></b>  <b><u>-Mamelons écartés ou surnuméraires</u></b></p>

## **EVENTUELLES PATHOLOGIES ASSOCIEES**

Des otites moyennes récurrentes ont été notées, ainsi que des sinusites et des infections respiratoires basses.

On décrit également une ostéopénie dont le plus jeune cas décrit est âgé de 3 ans (14), des pertes d'audition, des troubles de la vue, des hernies ombilicales et inguinales (29 % des cas de Casas (16)), et des Reflux Gastro-Œsophagiens (RGO) de sévérité variable, mais pouvant être suffisants pour nécessiter une intervention chirurgicale (14).

Il existe un cas décrit dans la littérature, atteint d'une anémie chronique avec splénomégalie (18).

Un quart des patients présente un eczéma (15) avec un point de cassure variable dans la région 2q37.

Des rares cas d'asthme, qui associés à la forte incidence d'eczéma et aux fréquentes infections sévères, peuvent évoquer un terrain de déficit immunitaire.

En 2009, Balikova et al. (19) rapportent un cas de déficit immunitaire avec bronchiectasie chez une patiente porteuse d'une translocation déséquilibrée (2;10)(q37;q26) avec monosomie 2q37 et trisomie 10q26.

Les patients présentant des anomalies dans les loci 2q37.1 ou 2q37.3, seraient plus à risque de développer une leucémie lymphoïde chronique (LLC) (20; 21).

## **2. PHENOTYPE NEURODEVELOPPEMENTAL**

Le signe précoce le plus typique est l'hypotonie, rapportée dans la moitié des cas et qui s'améliore avec le temps (15). Le phénotype neurodéveloppemental comprend également des convulsions, rapportées dans 35 % des cas décrits par Aldred et al. (22), avec un risque d'épilepsie ultérieure de 25 %. Les types partiels, myocloniques et



« grand mal » ont été rapportés (14). Les convulsions ne sont pas forcément associées à une anomalie cérébrale et répondent aux thérapeutiques habituelles.

Les patients atteints présentent des retards mentaux et des troubles du comportement de gravité variable. De nombreuses publications rapportent un lien entre les troubles autistiques et la délétion 2q37 (23-27). 24 % des patients de Casas et al. (16) et 35 % des patients décrits par Aldred et al. (22) présentent des traits autistiques. Les patients atteints d'une délétion en 2q37 avec un phénotype autistique présentent en effet des comportements répétitifs, d'importants troubles de la communication et des relations sociales, des mouvements stéréotypés, une agressivité intermittente, une hyperactivité, un déficit de l'attention, des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) et des troubles du sommeil (28). Chez ces patients, le point de cassure de la délétion terminale peut se situer à chaque niveau de 2q37. Bien que certains auteurs suggèrent que l'importance du déficit neurodéveloppemental soit corrélée à la taille de la délétion (16; 29), il semblerait que d'autres études trouvent des résultats contradictoires (15).

### **3. MALFORMATIONS**

Les principales malformations sont présentes chez 30 % des patients atteints d'une délétion en 2q37 (13). En 2008, Galasso et al. (30) ont essayé de répartir les différences phénotypiques en fonction du point de cassure des délétions 2q37. En faisant la revue de la littérature, ils ont étudié 50 cas. La distribution des malformations est très différente entre les groupes mais elles sont plus fréquentes dans le groupe avec un point de cassure en 2q37.1, ce qui correspond à une délétion plus étendue, le point de cassure étant plus proximal.

Les patients porteurs d'une microdélétion (c'est-à-dire une délétion non visible sur un caryotype standard) ont généralement un retard mental, mais sont moins susceptibles d'être atteints d'une malformation congénitale contrairement aux patients porteurs d'une délétion visible en caryotype standard.

## **MALFORMATIONS CARDIAQUES**

Les cardiopathies congénitales sont présentes chez plus de 20 % des patients. Bien que des malformations complexes aient été rapportées, les défauts du septum sont les plus fréquentes et notamment les communications interventriculaires (CIV) musculueuses multiples. Elles ont été identifiées chez des patients avec des points de cassure sur différentes sous-bandes, y compris en 2q37.3 (16). Une coarctation de l'aorte est décrite chez 4 patients délétés avec des points de cassure en 2q37.1 (2 patients), 2q37.2 et 2q37.3. Par ailleurs, une hypoplasie de l'isthme et de la crosse de l'aorte est décrite chez un patient dysmorphique avec un chromosome 2 en anneau et une délétion subtélomérique en 2q, ainsi que chez un patient présentant une translocation familiale des chromosomes 2 et 5 avec un point de cassure en 2q37 (la sous-bande n'est pas précisée) (15). De plus, un cas de *situs inversus* avec dextrocardie est rapporté dans la littérature chez un patient porteur d'une microdélétion en 2q37.3 (17).

Donc, un gène impliqué dans la morphogénèse cardiaque semble se situer dans la région 2q37.

## **MALFORMATIONS GASTRO-INTESTINALES ET RENALES**

Elles arrivent à égalité, en deuxième position, en termes de fréquence selon la série de Casas et al. (11 %) (16). Cependant, certaines anomalies rénales telles que le rein en fer à cheval peuvent être sous-diagnostiquées du fait de l'absence de répercussion clinique et de dépistage systématique.

### ***Anomalies gastro-intestinales***

Elles comprennent les malrotations avec ou sans atrésie duodénale, chacune rapportée chez deux patients avec un point de cassure en 2q37.3. Trois patients avec une sténose du pylore ont un point de cassure en 2q37.1 et 2q37.2. Un cas d'atrésie duodénale avec

un pancréas annulaire a été décrit chez un enfant avec un point de cassure en 2q37.1 (31).

Masumoto et al. (32) rapportent un patient avec une délétion terminale en 2q et un point de cassure en 2q37.1 qui présentait une atrésie de l'œsophage.

Dans la littérature, deux patients atteints d'une atrésie des voies biliaires présentent une délétion en 2q37.3 (33).

### *Anomalies génito-urinaires*

Ces anomalies incluent les reins en fer à cheval, les hypospadias, les gonades hypoplasiques ou dysgénésiques, les utérus bifides et les cryptorchidies.

Trois patients avec un point de cassure en 2q37.1 ont présenté une tumeur de Wilms. Même chez des patients sans anomalie chromosomique constitutionnelle, des délétions de la région 2q36.3 à 2q37.1 ont été retrouvées dans des prélèvements tissulaires de tumeurs de Wilms et seraient associées à un risque de rechute accru. Les patients avec un point de cassure dans ou à proximité de la région 2q37.1 sont considérés plus à risque de tumeur de Wilms que ceux avec un point de cassure plus distal. Un gène suppresseur de tumeur se trouverait en 2q37.1 et serait donc responsable d'un risque tumoral accru au niveau rénal (28). En 2009, Drake et al. (34) suggèrent que l'haploinsuffisance de *miR-562* situé en 2q37.1 peut contribuer au développement d'une tumeur de Wilms.

Cependant un cas de rein en fer à cheval a été décrit chez un patient porteur d'une délétion en 2q37.3 (22). Le rein en fer à cheval est un facteur de risque de tumeur de Wilms dans d'autres anomalies chromosomiques (trisomie 13, trisomie 18, syndrome de Turner) (35).

On note un cas de micropénis avec hypospadias et cryptorchidie chez un homme avec une délétion en 2q37.1 (36), et une dysgénésie gonadique chez une fille atteinte également d'une délétion en 2q37.1 (37).

D'autres anomalies génitales (utérus bifide) peuvent perturber la fertilité des patientes (37).

#### **MALFORMATIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC)**

Elles sont présentes chez 6 % des patients (13). Casas et al. ont trouvé 4 patients présentant une malformation du SNC avec un point de cassure en 2q37.1 (16). Deux d'entre eux présentent une hydrocéphalie, dont une décrite par Lehman et al. (38) qui est associée à l'absence des bulbes olfactifs, du corps calleux et du septum pellucidum, à une hypoplasie de la selle turcique et à des anomalies de l'hypophyse. Le troisième présentait un kyste sous-épendymaire, et le dernier un cervelet hétérotopique avec un vermis dysplasique.

#### **AUTRES MALFORMATIONS**

Un cas de colobome irien unilatéral est décrit suite à une délétion cryptique en 2q37.3 (39).

Au niveau respiratoire, quatre cas de hernie diaphragmatique sont décrits et trois cas de trachéomalacie avec des points de cassure en 2q37.1.

Les anomalies squelettiques autres que celles décrites dans l'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright sont rares. On rapporte trois cas de luxation congénitale de hanche avec fusion de vertèbres cervicales et des côtes accessoires, des thorax en entonnoir et des *pectus excavatum* (40).

Bien que le palais ogival soit décrit dans le syndrome dysmorphique, aucun cas de fente palatine n'est publié.

On retrouve dans la littérature une patiente présentant une translocation déséquilibrée t(2;21)(qter;qter) qui est porteuse d'une atrésie des choanes et dont la trisomie subtélomérique 21qter est considérée comme un variant de la normale (41).

## **C. ASPECT BIOLOGIQUE DE LA DELETION 2q37**

La délétion 2q37 ne s'accompagne pas d'anomalie biologique, en particulier la calcémie, la calciurie, la phosphatémie et la PTH sont normales (3). On peut donc la classer dans les pseudopseudohypoparathyroïdies. Dans la littérature, on retrouve un cas présentant un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright associé à une délétion 2q37, mais avec également un taux de PTH élevé malgré une calcémie et une phosphatémie normales (42).

Il est important de doser l'activité de la protéine G $\alpha$  qui permet de faire la différence entre une pseudopseudohypoparathyroïdie secondaire à une mutation de l'allèle paternel du gène *GNAS1* et une pseudopseudohypoparathyroïdie due à une anomalie cytogénétique : (micro-)délétion de l'extrémité terminale d'un chromosome 2q ou délétion 2q37. En effet dans ce dernier cas, l'activité de la protéine G $\alpha$  est normale (cf diagnostics différentiels p.36).

## **D. ASPECTS CHROMOSOMIQUES ET MOLECULAIRES DE LA DELETION 2q37**

### **1. ANALYSES CHROMOSOMIQUES**

Les analyses cytogénétiques confirment le plus souvent le diagnostic de délétion 2q37. Dans 15 à 20 % des cas, le caryotype standard est normal du fait de la petite taille de la région délétée. On parle de délétion cryptique. Des techniques complémentaires de cytogénétique ou de cytogénétique moléculaire sont alors nécessaires comme notamment la FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation*) en première intention, mais également parfois l'utilisation de microsatellites marqués ou la CGH-array (Hybridation Génomique Comparative avec puces à ADN).

La plupart des patients avec une délétion 2q37 a une délétion chromosomique *de novo* et leurs parents ont un caryotype normal. En effet un réarrangement chromosomique

familial a été identifié dans seulement 5 % des cas publiés, les parents des sujets atteints étant porteurs d'une translocation équilibrée. Aucun cas de mosaïcisme germinale n'a été décrit à ce jour, bien que l'hypothèse ne soit pas exclue (14).

Certains individus présentent des réarrangements chromosomiques tels qu'un chromosome 2 en anneau ou une translocation déséquilibrée entre le chromosome 2 et un autre chromosome, responsable de la délétion 2q37. Il est alors important de réaliser les caryotypes parentaux pour mettre en évidence une translocation équilibrée.

Pour établir le diagnostic de délétion 2q37 chez un sujet, les examens suivants doivent être effectués :

- Un caryotype standard
- Si l'étude chromosomique est normale mais qu'il existe une forte suspicion clinique, on pratique en première intention une analyse subtélomérique en FISH.
  - La sonde subtélomérique 2q en FISH est commercialisée. Elle permet de confirmer la présence de la grande majorité des délétions chromosomiques 2q37, qui sont des délétions terminales, mais une anomalie interstitielle 2q37 peut ne pas être diagnostiquée si la séquence subtélomérique est présente. Si la FISH est négative, on peut faire appel en deuxième intention à la CGH-array.
  - La plupart des délétions 2q37 sont détectables par les puces de CGH-array commercialisées, bien qu'une cartographie plus précise de la zone délétée reste du domaine de la recherche (14). Lorsque la FISH a permis le diagnostic, la CGH-array peut par ailleurs permettre de mieux localiser le point de cassure et la taille de la (micro-)délétion.

**Tableau 2 : Méthodes diagnostiques de la délétion 2q37 et seuils de détection**

Méthodes	Anomalies détectées	Fréquence de détection selon la méthode utilisée
<b>Caryotype standard</b>	Délétion chromosomique 2q37	80-85%
<b>FISH de la région subtélomérique 2q</b>	Microdélétion 2q37	>99%
<b>CGH-array</b>		

La corrélation génotype-phénotype de la délétion 2q37 est difficile à préciser du fait d'un nombre restreint de personnes atteintes au sein d'une même famille, de la différence de description des signes cliniques de chaque patient, du manque d'analyse moléculaire chez un certain nombre d'entre eux et des différences techniques de ces études moléculaires.

Il existe un polymorphisme de la région 2qter, c'est-à-dire que des patients avec un phénotype normal peuvent présenter une délétion subtélomérique 2qter. Ce polymorphisme a été décrit pour la première fois en 1994 (43). On le retrouve chez 5 à 9 % des cas étudiés et est fréquemment hérité d'un parent de phénotype normal (44-48). En 2000, Ballif et al. (49) ont étudié en FISH 154 patients pour des indications cliniques variables et dont le caryotype était interprété comme normal. Une anomalie subtélomérique en 2q était retrouvée chez 9 des 154 patients (5.8 %), mais seulement 1/9 (11 %) pouvait être reliée aux anomalies phénotypiques. En effet 8/9 (89 %) avaient été héritées de parents porteurs de la même anomalie cytogénétique et phénotypiquement normaux.

Habituellement, les microdélétions qui s'expriment cliniquement apparaissent *de novo*, mais dans la littérature on retrouve :

-Le cas d'une mère porteuse d'un polymorphisme avec une délétion en 2q37.3 sans expression clinique, qui a eu un enfant porteur d'une délétion plus importante avec un retard mental et des signes cliniques dysmorphiques (50).

-Une même microdélétion terminale de 300 kb à 2 Mb (point de cassure entre 240.8 Mb et 242.5 Mb) a été retrouvée chez un père phénotypiquement normal et sa fille qui présente un retard mental, une épilepsie, une hyperactivité, un eczéma, des petites phalanges terminales et une dysmorphie faciale caractéristique (visage rond, cheveux clairsemés, front bombé, des fentes palpébrales obliques) (46).

Le diagnostic prénatal est envisageable pour les grossesses à risque. L'analyse chromosomique des cellules fœtales est effectuée après la réalisation d'une amniocentèse entre 15 et 18 SA ou sur le prélèvement de villosités choriales vers 12 SA. La confirmation du diagnostic se fait par la technique de FISH.

Un diagnostic pré-implantatoire peut être proposé pour les grossesses à risque élevé de délétion en 2q37, notamment lorsque l'un des deux parents est porteur d'une translocation équilibrée impliquant la région chromosomique 2q37.

## **2. ANALYSES MOLECULAIRES**

### **GENES EN 2q37 CANDIDATS POUR LE PHENOTYPE D'OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT**

Depuis l'article de Wilson et al. en 1995 (3) qui décrit une zone délétée étendue entre le marqueur D2S338 et l'extrémité télomérique du 2q soit 17.6 centimorgans (cM), de nombreuses études ont cherché à déterminer le gène responsable du phénotype de l'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright dans la délétion 2q37. La région critique a été délimitée par Bonaglia et al. en 2000 (51) entre D2S2338 et l'extrémité télomérique soit 10 cM, puis Giardino et al. en 2003 (52), délimitent une délétion de 4 Mb entre D2S2968 et l'extrémité 2qter. Shrimpton et al. en 2004 (53) ont rapporté la plus petite délétion responsable d'une brachymétopie entre le marqueur CA 8350 et l'extrémité du 2q (3 Mb). Deux ans plus tard, en 2006, l'équipe de Chaabouni (4) a



décrit un patient avec une brachymétopie et une microdélétion interstitielle correspondant à la plus petite région délétée décrite soit 2.2 Mb entre les marqueurs CA8350 et D2S2986. En 2002, il avait déjà été rapporté un cas de petites phalanges chez un patient présentant une microdélétion terminale allant de D2S125 à l'extrémité distale du chromosome 2q. Si ce cas peut être considéré comme une forme de brachymétopie, il s'agit alors de la plus petite délétion décrite soit 1.7 Mb (région comprenant 41 gènes) (46). Selon l'équipe de Chaabouni, les gènes candidats pour le phénotype de l'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright dans la région 2q37 seraient donc les gènes du glypican 1 (*GPC1*) également évoqué par Syrou et al. en 2002 (40), de la G protein-coupled receptor 35 (*GPR35*), de la serine/threonine protein kinase 25 (*STK25*) déjà évoqué par Davids et al. en 2001 (54) et de l'Histone Désacetylase 4 (*HDAC4*).

En août 2010, Williams et al. (5) ont finalement identifié le gène *HDAC4* comme étant responsable du phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright chez les patients présentant une délétion en 2q37. Tirés en partie de la littérature (22; 55), sept cas cliniques sont décrits. Cinq présentent une délétion en 2q37.3 (dont la plus petite fait 1.17 Mb) incluant le gène *HDAC4*, un cas présente une insertion responsable d'un codon-stop dans un exon d'*HDAC4* et un dernier cas a une délétion de 65 bp dans l'intron 5 du gène *HDAC4*.

#### **GENES EN 2q37 CANDIDATS POUR LE COMPORTEMENT AUTISTIQUE-EPILEPSIE**

Plusieurs analyses génomiques de patients autistes sans anomalie chromosomique connue ont trouvé une anomalie à différents niveaux du chromosome 2q.

Au moins deux patients autistes présentent une anomalie de la région **2q33** responsable de leurs troubles du comportement (56).

Le gène du récepteur à la sérotonine 2B (*HTR2B*) en **2q37.1** est un candidat potentiel du fait de son rôle dans le développement cérébral, bien qu'aucune association avec l'autisme et les troubles du comportement n'ait été faite à ce jour (15).

Wassink et al. (26) ont étudié le gène gamma-2 centaurin (*CENTG2*) en **2q37.3**, trois patients autistes ayant une délétion en 2q37 et présentant un point de cassure dans cette région. Chez 199 individus autistes (sans anomalie chromosomique connue), et 160 cas témoins, des substitutions d'acides aminés dans les exons du gène *CENTG2* ont été trouvés chez deux individus autistes et aucune anomalie dans le groupe-contrôle.

Gastrulation brain homeobox 2 (*GBX2*) se trouve à 300 kb de *CENTG2* et a également été suggéré comme gène candidat pour le phénotype de comportements répétitifs, et de déficits sévères en communication et interaction sociale (28).

Aldred et al. (22) ont également évoqué la région **2q37.3** comme région potentielle pouvant contenir le gène responsable des traits autistiques. Ils ont donc étudié le point de cassure de 20 patients avec une monosomie en 2q37.3 et ont décrit une zone délétée minimale pour l'autisme, l'hyperactivité et/ou l'épilepsie de 2.1 Mb, entre AC062017TG (240.1 Mb) et AC005237CA (242.2 Mb). A noter que l'intervalle minimum de délétion de 1.5 Mb pour le symptôme d'eczéma, se chevauche avec l'intervalle de l'autisme/comportement/épilepsie (22). Van Karnebeek et al. (46) ont rapporté le cas d'un patient associant un comportement hyperactif, agressif et de l'eczéma avec une délétion terminale entre D2S125 (240.8 Mb) et l'extrémité distale. Cela réduit d'avantage l'intervalle des troubles du comportement et de l'eczéma à une zone de 1.4 Mb entre 240.8 et 242.2 Mb. Cet intervalle contient 29 gènes dont le gène du transporteur axonal des vésicules synaptiques (*ATSV*).

En 2009, Felder et al. (25) rapportent un patient présentant un phénotype d'autisme associé à une délétion **2q37.3** dont le point de cassure se situe entre 239.1 et 240.0 Mb. L'expression de cinq gènes candidats (situés dans la zone délétée) est étudiée pour essayer de déterminer l'origine du phénotype neuropsychiatrique : pleckstrin domain protein 2 (*FARP2*), glypican 1 (*GPC1*), vigilin (*HDLBP*), kinesin family member 1A (*KIF1A*) et proline-alanine-rich STE20-related kinase (*PASK*). Par l'intermédiaire de lignées cellulaires du patient et de sa famille, l'ARNm de chaque gène est étudié. Les résultats montrent que *FARP2*, *HDLBP* et *PASK* sont considérablement déprimés et donc que l'haploinsuffisance de ces gènes peut contribuer au phénotype clinique du patient.

## **E. ORIGINE PARENTALE DE LA DELETION 2q37**

La transmission d'un parent à son enfant a été décrite chez une minorité de patients, et aucune transmission préférentielle maternelle ou paternelle n'a été mise en évidence à ce jour. Par ailleurs aucun lien n'a été fait entre le phénotype et l'origine parentale de la délétion 2q37.

Il n'y a aucune région d'empreinte ou de méthylation bien établie en 2q37, bien qu'un locus de susceptibilité pour l'obésité avec empreinte parentale maternelle ait été mis en évidence en 2q37 (57).

Les disomies uniparentales paternelle et maternelle du chromosome 2q ont chacune été rapportées chez au moins un individu avec un phénotype normal ou une anomalie récessive monogénique due à la perte d'hétérozygotie (58). A noter que la disomie uniparentale maternelle de tout le chromosome 2 a été associée à la hernie hiatale et différentes autres anomalies (59).

## **F. PRISE EN CHARGE DE LA DELETION 2q37**

Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour le traitement des manifestations cliniques de ce syndrome dans la plupart des spécialités suivantes : médecin généticien, pédiatre, neurologue, cardiologue, gastroentérologue, diététicien ou autre spécialiste de l'obésité, endocrinologue, ophtalmologue, ORL. Les enfants bénéficient d'une prise en charge précoce, et d'un programme d'éducation individualisé.

Un bilan initial complet doit être effectué afin de déterminer la gravité de ce syndrome. Il comprend :

- Un interrogatoire minutieux qui répertorie les antécédents personnels et familiaux, et l'histoire de la maladie à la recherche de malformations congénitales, de convulsions, ou de troubles du comportement.

- Un examen clinique complet avec la recherche de signes dysmorphiques.
- La mesure du poids, de la taille et du périmètre crânien.
- L'évaluation neurologique et du développement à la recherche d'un déficit moteur ou cognitif, d'un comportement autistique.
- Une échographie cardiaque à la recherche d'anomalies congénitales.
- Une échographie rénale à la recherche d'une tumeur de Wilms ou de malformations.
- Un examen ophtalmologique pour dépister un strabisme ou un trouble de la réfraction.
- Un examen ORL pour dépister un trouble de l'audition.
- Une imagerie cérébrale en présence de points d'appel neurologique.
- Un EEG pour faire le point sur des convulsions ou pour le suivi du traitement.
- Un bilan radiologique à la recherche d'une scoliose, ou d'anomalies squelettiques.

## **G. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA DELETION 2q37**

Le diagnostic différentiel majeur de la délétion 2q37 est la mutation du gène *GNAS1* qui conduit soit à la pseudohypoparathyroïdie de type 1a en cas d'atteinte du gène d'origine maternelle soit à la pseudopseudohypoparathyroïdie en cas d'atteinte du gène d'origine paternelle.

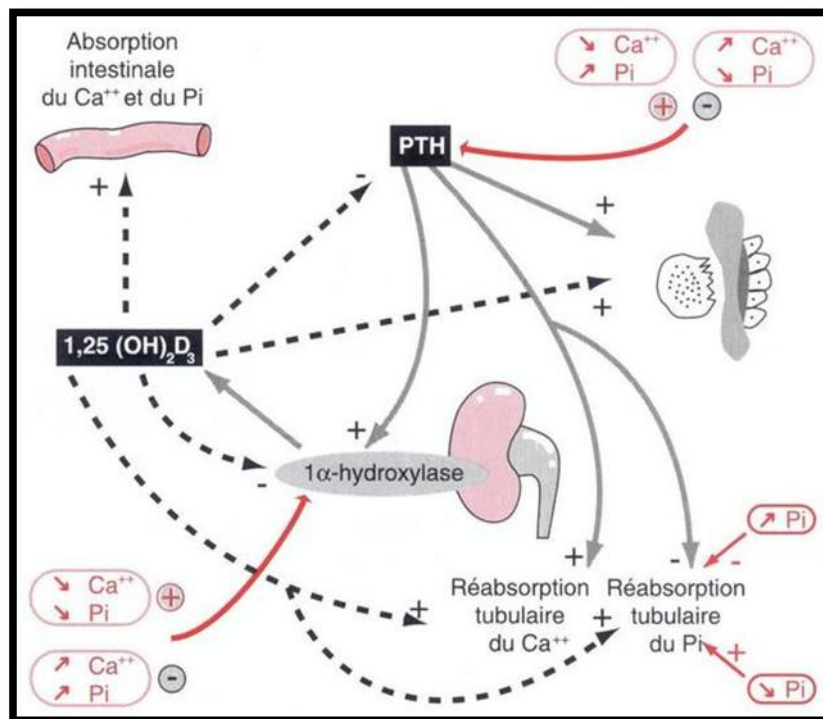
### **1. MUTATION DU GENE *GNAS1***

La parathormone (PTH) est une hormone peptidique hypercalcémiantes sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique de concert avec le 1,25dihydroxycholecalciférol (forme active de la vitamine D). La baisse de la calcémie est responsable d'une augmentation de la

sécrétion de PTH, qui va augmenter la réabsorption tubulaire distale de calcium au niveau rénal, la mobilisation de calcium au niveau de l'os (résorption osseuse) et l'efficacité de l'absorption intestinale de calcium. A l'inverse l'élévation de la calcémie inhibe la synthèse de PTH et de 1,25dihydroxycholécalférol avec une réduction de la mobilisation du calcium au niveau de l'os, de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire distale (figure 1) (60).

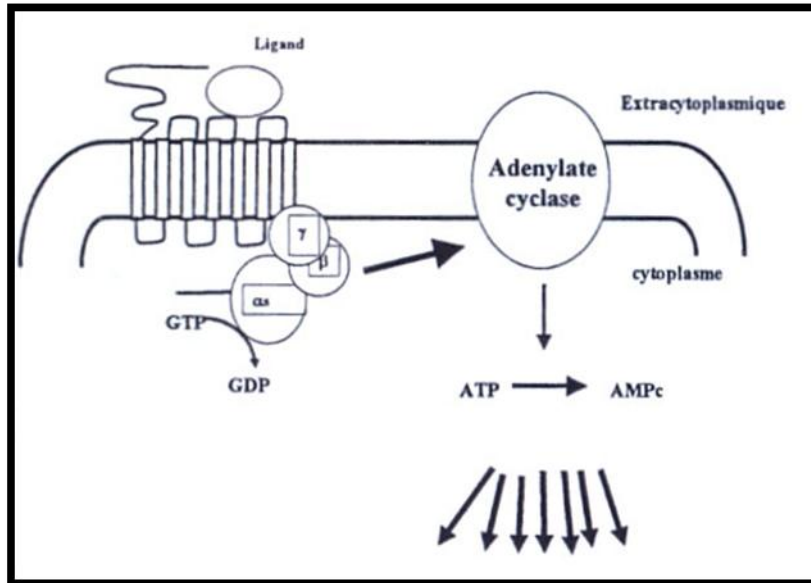
L'équilibre du phosphore fait intervenir la PTH des les conditions inverses. La baisse du taux de phosphore ou hypophosphatémie est responsable d'une diminution de la sécrétion de PTH, et l'hyperphosphatémie inhibe sa sécrétion (figure 1) (60).

L'action de la PTH sur ses tissus cibles est médiée par sa liaison à son récepteur transmembranaire. La transduction intracellulaire du signal est relayée par la protéine  $G_{\alpha}$  (protéine trimérique) qui stimule l'adénylate cyclase membranaire et entraîne la synthèse d'AMPc, second messager intracellulaire (figure 2).



**Figure 1: Homéostasie du Calcium et du phosphore inorganique**

D'après S,Roux et P,Orcel, EMConsulte (1998) (60)



**Figure 2 : récepteur lié à la protéine G**

D'après A,Lingart DIU endocrinologie pédiatrique (2008) (92)

**PSEUDOHYPOPARATHYROÏDIE DE TYPE 1a PAR MUTATION DU GENE *GNAS1*  
D'ORIGINE MATERNELLE**

La pseudohypoparathyroïdie est définie par l'existence d'une résistance à l'action de la PTH et dont le tableau biologique est une PTH haute inadaptée à l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie et la calciurie basse. Il existe plusieurs types de pseudohypoparathyroïdie mais seul le type 1a présente un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright.

L'anomalie moléculaire se situe après le récepteur de la PTH avec défaut d'expression ou de production de la protéine G $\alpha$  produit du gène *GNAS1*. Ce gène est complexe tant dans sa structure (multiples promoteurs permettant la production de protéines différentes) que dans ses différentes formes de méthylation. Il est situé en 20q13.3. Le promoteur de *GNAS1* est soumis à une empreinte parentale tissu-spécifique : dans le tubule rénal proximal, la thyroïde, l'hypophyse, les surrénales et l'ovaire. L'allèle maternel est principalement exprimé dans ces tissus. La protéine G $\alpha$  est donc produite

uniquement à partir de l'allèle maternel. Dans la plupart des autres tissus, en revanche, les deux allèles, maternel et paternel, sont exprimés.

La pseudohypoparathyroïdie de type 1a est la plus commune des PHP. Elle associe un phénotype d'OHA et des résistances à des hormones dont le signal passe par la protéine  $G\alpha$  (PTH, TSH, LH, FSH, GH). Des mutations de type perte de fonction hétérozygotes de la partie codante de *GNAS1* (exons 1-13) siégeant sur l'allèle maternel sont à l'origine de la PHP de type 1a (61).

#### **PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYROÏDIE PAR MUTATION DU GENE *GNAS1* D'ORIGINE PATERNELLE**

Les mêmes mutations perte de fonction hétérozygotes de la partie codante de *GNAS1* situées sur l'allèle paternel, se manifestent par une OHA isolée, sans résistance hormonale.

Pour différencier une PPHP par mutation du gène *GNAS1* paternel d'une délétion 2q37, en théorie il suffit donc, en cas de tableau clinique d'OHA et de normalité de la calcémie et de la phosphatémie, de doser l'activité de la protéine  $G\alpha$ . Si celle-ci est effondrée, il faut rechercher une mutation de *GNAS1*. Si celle-ci est normale, il faut réaliser un caryotype, voire une FISH pour rechercher une (micro-) délétion 2q37.

Le tableau 3 récapitule les anomalies biologiques selon l'étiologie génétique.

**Tableau 3 : Les différentes étiologies génétiques du phénotype d'Ostéodystrophie  
Héréditaire d'Albright en fonction des critères biologiques**

Type		Calcémie	Phosphatémie	PTH	Activité Gsa	Caryotype avec analyse en FISH
<b>PHP1a mutation du gène GNAS1 maternel</b>		↓	↑	↑↑↑	↓	normal
<b>PPHP</b>	Mutation du gène GNAS1 paternel	normale	normale	normale	↓	normal
	Délétion 2q37				normale	Délétion 2q37

## 2. BRACHYDACTYLIE DE TYPE E

La brachydactylie de type E est une malformation congénitale des doigts caractérisée par un raccourcissement variable des métacarpes avec des phalanges de taille plus ou moins normale bien que les phalanges terminales soient souvent petites. Parfois les métatarsiens sont également courts. Une hyperextensibilité des articulations des mains est caractéristique. Un triradius axial (point de jonction de trois plis dans la paume de la main sur l'axe vertical) est parfois présent (62).

Certains individus atteints sont de petite taille avec un visage rond, mais ne présentent ni calcifications sous-cutanées ni retard mental à la différence de la pseudohypoparathyroïdie de type 1a et de la pseudopseudohypoparathyroïdie.

La brachydactylie de type E est une maladie très rare, héréditaire, d'expressivité variable, et transmise selon le mode autosomique dominant. Cette maladie peut être due à des mutations du gène *PTHLH* situé en (12p12.1-p11.2) ou du gène *HOXD13* situé en (2q31-q32) (63).



### 3. ACRODYSOSTOSE

L'acrodysoostose est un syndrome extrêmement rare caractérisé par une malformation des os des mains et des pieds qui sont anormalement courts (acrodysoostose périphérique), une hypoplasie nasale et un retard mental. Il peut y avoir aussi un retard de croissance, une petite taille et un faciès particulier. Occasionnellement on peut constater une augmentation des espaces interpédiculaires vertébraux, une augmentation de l'angle mandibulaire et une perte de l'audition. Un aspect granulé au niveau des épiphyses ainsi que des anomalies caractéristiques des os métacarpo-phalangiens guident le diagnostic. Ces anomalies associent une brièveté et un aspect massif de tous les os de la main et du pied à une soudure prématurée des épiphyses des phalanges et des métacarpiens. Il existe également une déformation en cône de certaines épiphyses (64). L'étiologie de l'acrodysoostose est inconnue. La plupart des cas rapportés sont sporadiques ; quelques uns sont familiaux à hérédité autosomique dominante (65).

### 4. AUTRES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Du fait d'une hypotonie précoce, de difficultés d'alimentation et d'un retard de développement, le **syndrome de Prader-Willi (délétion 15q11-q13 sur le chromosome paternel)** a été évoqué chez plusieurs enfants présentant finalement une délétion en 2q37. Cependant, les signes dysmorphiques et les malformations sont différents ainsi que le phénotype neurocomportemental.

Un autre syndrome microdélétionnel présente des signes communs avec la délétion en 2q37. Il s'agit de la **délétion en 22q13.3 (syndrome de Phelan-macDermid)**, qui associe une hypotonie néonatale, un retard global du développement et une dysmorphie mineure.

Un des patients décrit par Ravnan et al. en 2006 (66) et qui présentait une délétion en 2q37 était suspect de **syndrome de Di George (délétion 22q11)**.

On peut suspecter également un **syndrome de Turner** du fait de points communs dans le syndrome dysmorphique et des anomalies de la crosse de l'aorte, particulièrement chez les patientes de petite taille.

Une mutation de **FMR-1 (syndrome de l'X fragile)** doit être évoquée chez les patients avec une grande taille dans l'enfance parfois associée à un périmètre crânien augmenté, une hypotonie, une hyperlaxité ligamentaire et un retard de développement, d'autant plus si le patient présente des traits autistiques (15).

L'association de cheveux clairsemés et d'une hypoplasie des ailes du nez peut faire envisager un **syndrome de Johanson-Blizzard (aucune anomalie génétique identifiée)**, une fois qu'une délétion en 2q37 est éliminée (15).

Enfin, les **anomalies congénitales de la glycosylation** doivent être évoquées chez les enfants avec des mamelons ombiliqués, un retard de développement et des convulsions (15).

# II- CAS CLINIQUE

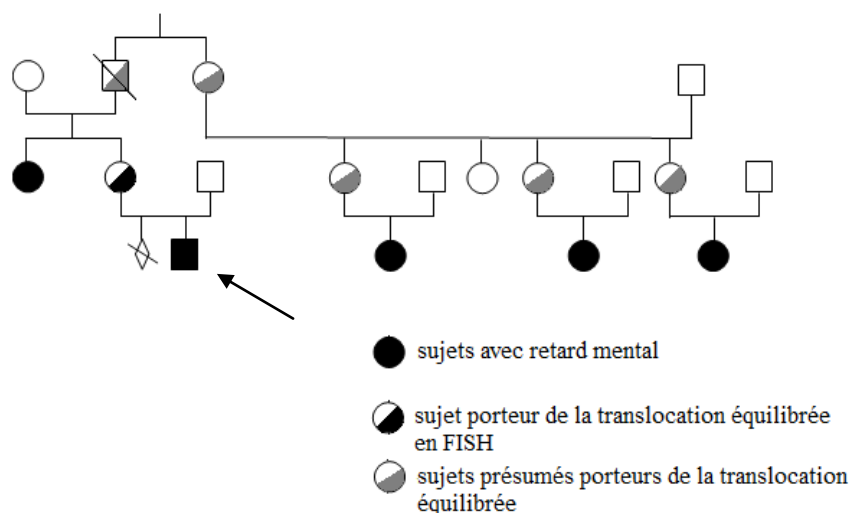
---

## A. DESCRIPTION CLINIQUE ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES STANDARDS

Notre cas est un cas familial de phénotype d'OHA présent à la fois chez un fils (MC) et sa mère.

### 1. L'ENFANT MC

MC est le seul enfant d'un couple caucasien non consanguin sans antécédents médicaux personnels particuliers, si ce n'est un avortement pour méningo-encéphalocèle occipital chez un précédent fœtus. Les antécédents familiaux sont marqués par plusieurs cas de retard mental dans la famille maternelle, notamment du côté du grand-père maternel, associés à une petite taille et une obésité (figure 3).



**Figure 3 : Arbre généalogique de la famille de MC**

La flèche indique le cas index (MC)

MC est né au terme de 38 SA par césarienne pour anomalie du rythme cardiaque fœtal, après une grossesse sans évènement intercurrent particulier (pas d'hypertension ni prise de poids excessive, mouvements actifs fœtaux perçus à partir du 4<sup>ème</sup> mois). La mère de MC aurait demandé un diagnostic anténatal, étant donné ses antécédents familiaux, qui lui aurait été refusé.

P : 3440 g, T : 49 cm, PC : 35 cm (eutrophe), Apgar à 1 min : 7 , à 5 min : 10.

MC est hospitalisé dans le service de néonatalogie de Châteauroux pour détresse respiratoire transitoire, ictère et infection materno-foetale à streptocoque B et bénéficie d'un allaitement artificiel sans trouble de succion-déglutition.

A l'âge de 1 mois, il est vu en consultation de neuropédiatrie à Tours pour suspicion de crâniosténose. On diagnostique une plagiocéphalie suite à une rétraction du muscle sternocléidomastoïdien responsable d'un torticolis. La fontanelle antérieure est décrite comme punctiforme.

A l'âge de 4 mois, il bénéficie d'une consultation en génétique à Tours pour syndrome dysmorphique.

PC : 41 cm (-0.6 DS)

Son examen neurologique est préoccupant avec une hypertonie des quatre membres particulièrement franche aux membres inférieurs. Les pavillons auriculaires sont plus décollés que ne le voudrait la plagiocéphalie qui est importante. Il existe un certain degré de dysmorphie mais dont beaucoup de traits semblent hérités de la maman :

- Un front vertical et large,
- Une dépression de la racine nasale avec une arête nasale courte et des narines antéversées,
- Une relative hypoplasie mandibulaire (aspect accentué par l'épaisseur de la lèvre supérieure),
- Un décollement important des pavillons auriculaires, plus accentué à droite, avec plagiocéphalie.

Les antécédents familiaux et le tableau clinique font réaliser un caryotype standard à cet enfant (au CHU de Limoges) ainsi qu'à sa tante maternelle (au CHU de Tours) qui présente un retard mental important. Ils sont tous les deux interprétés comme normaux. Un scanner cérébral est également demandé et interprété comme normal.

MC est revu en consultation de neuropédiatrie à l'âge de 21 mois pour un retard psychomoteur.

Les éléments cliniques sont les suivants :

- Cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale (figures 4A et B). Croissance staturale inférieure à -3 DS contrastant avec une croissance pondérale supérieure à la moyenne.

- Dysmorphie avec :

- Voûte crânienne déformée, donnant une impression de bosse pariétale bilatérale
- Oreilles décollées et bas implantées
- Cyphose thoracique moyenne
- Mamelons écartés, peu colorés, s'invaginant dans le tissu cutané
- Tache achromique au niveau de la cuisse droite.

- L'examen neurologique est le suivant :

- Réalisation de quelques pas de façon très ataxique
- Pas d'ataxie du tronc
- Acquisition de la pince pouce-index
- Langage limité à quelques mots isolés sans association.

- L'examen somatique note un eczéma diffus sans autre anomalie.

Les explorations complémentaires effectuées montrent :

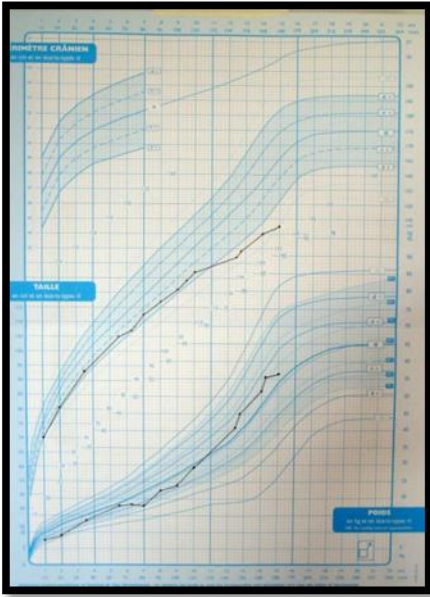
- Un bilan métabolique normal, dont parathormone (PTH), calcémie et phosphatémie normales

- Un dosage pondéral des immunoglobulines normal
- Un bilan ophtalmologique et ORL normal
- Un électromyogramme normal
- Une échographie abdominale et cardiaque normales
- Une absence de fragilité du chromosome X
- Des radiographies du squelette : pas de brachymétabasie objectivée
- Une IRM cérébrale : doute sur une asymétrie de la gyration des lobes frontaux.

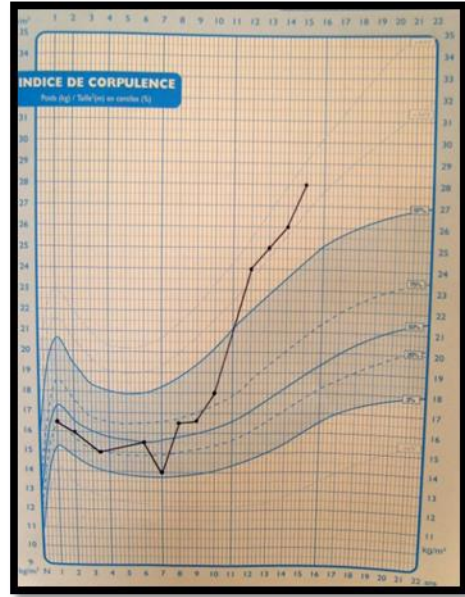
Par la suite, MC est pris en charge dans le cadre du CAMPS avec psychomotricité, orthophonie et kinésithérapie. Il est par ailleurs suivi en chirurgie pédiatrique pour prise en charge de sa cyphose dorsale nécessitant le port d'un corset, mais le suivi en neuropédiatrie est interrompu, et MC est perdu de vue.

Notre patient se présente à nouveau en consultation de pédiatrie à l'âge de 15 ans et 5 mois pour prise en charge d'une obésité. L'examen clinique est le suivant :

- Petite taille (143.3 cm) (-3 DS) (figure 4A)
- P : 57 kg 900 (+0.2 DS) IMC : 28.19 soit une obésité de degré 1 (figure 4B)
- Syndrome dysmorphique facial avec un visage rond et aplati, des sourcils arqués, des cheveux fins, des oreilles bas implantées, un front proéminent, des fentes palpébrales obliques vers le bas et en dehors, une racine nasale enfoncée avec une pointe du nez en forme de V, une lèvre supérieure fine et un palais ogival (figures 5A et B)
- Brachymétabasie et -métatarsie des quatrièmes doigts des deux mains et des deux pieds (figures 6A et B et figure 7)
- Syndactylie du deuxième et du troisième doigt des deux pieds (figure 7).
- Mamelons écartés
- Retard pubertaire côté P2G1A1 selon la classification de Tanner
- Retard mental chez un enfant scolarisé en IME.



**A**



**B**

**Figure 4 : Courbes de croissance de MC**

**A : Courbe staturopondérale**

**B : Courbe d'IMC**



**A**

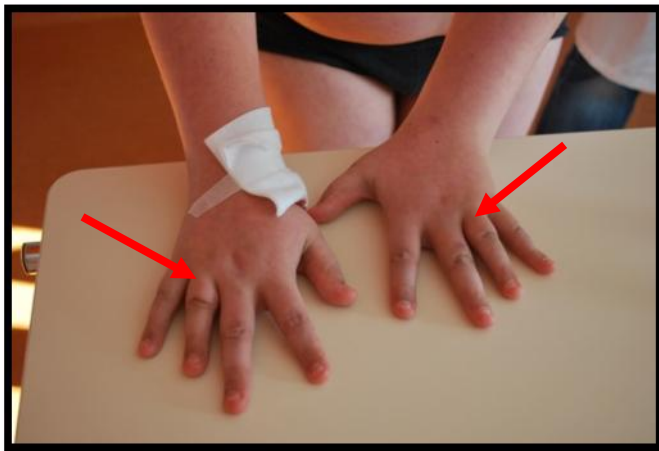


**B**

**Figure 5 : Photographies du visage de MC**

**A : Face**

**B : Profil**



**A**

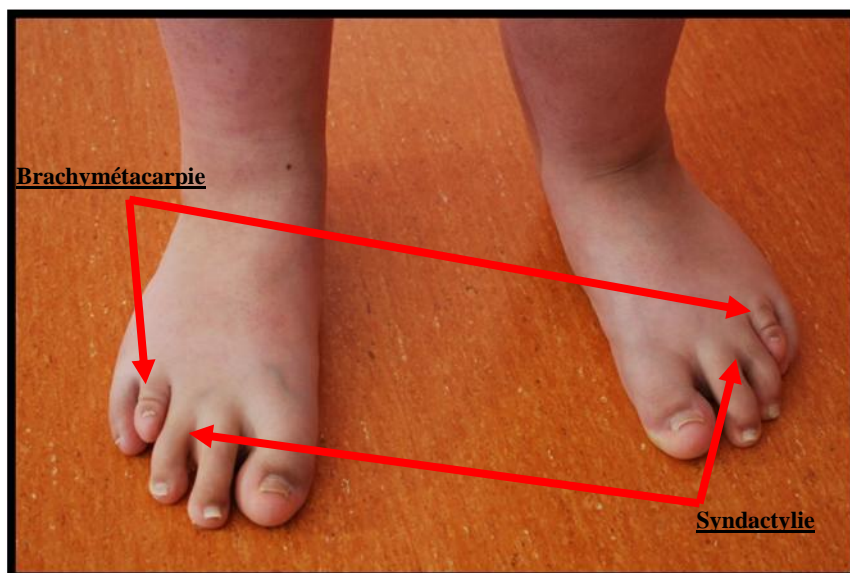


**B**

**Figure 6: Brachymétacarpie de MC**

**A : Photographie des mains de MC**

**B : Radiographie de main de MC**



**Figure 7: photographie des pieds de MC :  
brachymétatarsie et syndactylie**



Un nouveau bilan étiologique est effectué avec :

- Calcémie phosphatémie et PTH normales
- Activité de la protéine G normale
- Bilan thyroïdien normal
- Test au LHRH en faveur d'un début pubertaire, confirmant l'hypothèse d'un retard pubertaire simple
- Cycle cortisol/ACTH et cortisol libre urinaire des 24h normaux éliminant un hypercorticisme
- Recherche en analyse moléculaire d'un syndrome de Prader-Willi négative.

## 2. LA MERE DE MC

La mère de MC présente un syndrome dysmorphique proche de celui de son fils (figures 8A et B), associant :

- Une dysmorphie faciale avec
  - Un visage rond et aplati
  - Des sourcils arqués
  - Des oreilles bas implantées
  - Un front proéminent
  - Une lèvre supérieure fine
- Une petite taille (148 cm)
- Une obésité (P =100 kg soit un IMC=45.6)
- Brachymétacarpie du quatrième doigt à droite et des troisième et quatrième doigts à gauche (figures 9A et B)
- Il n'existe pas de brachymétatarsie

Les résultats biologiques (calcémie, phosphatémie, PTH et activité de la protéine  $G\alpha$ ) sont normaux et éliminent une pseudohypoparathyroïdie de type 1a et une pseudopseudohypoparathyroïdie par atteinte du gène *GNAS1*.



A



B

**Figure 8 : Photographies du visage de la mère de MC**

**A : Face**

**B : Profil**



A



B

**Figure 9 : Brachymétacarpie de la mère de MC**

**A : Photographie des mains de la mère de MC**

**B : Radiographie de main de la mère de MC**

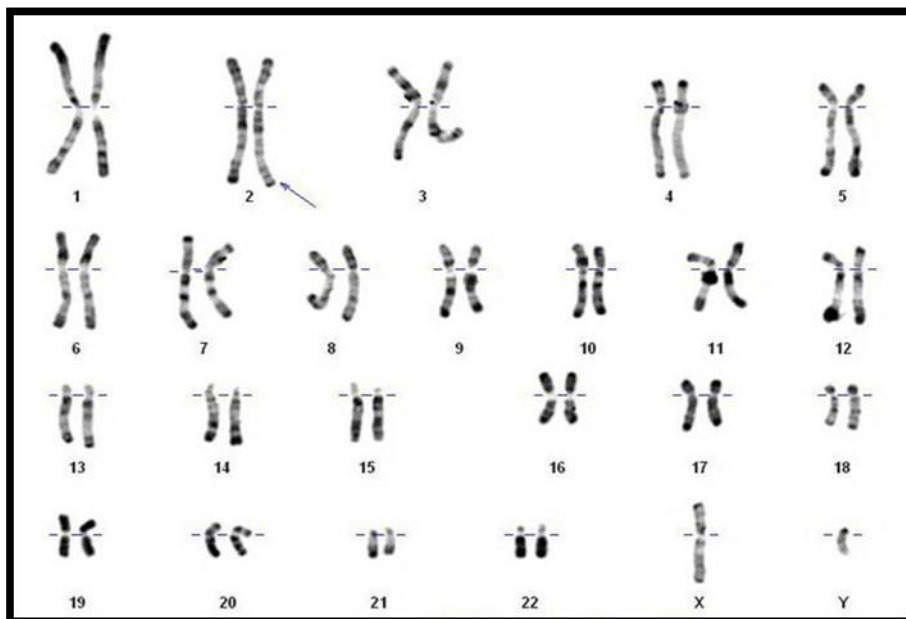
Il n'existe pas de retard mental chez cette patiente.

Les antécédents de la mère de MC ne retrouvent pas de retard pubertaire, celle-ci ayant été réglée à l'âge de 12 ans.

Le père de MC ne présente aucun signe dysmorphique.

## B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES GENETIQUES

Un nouveau caryotype standard en bande R est effectué à MC (cf technique en annexe), et met en évidence une **anomalie du télomère 2q** (figure 10).

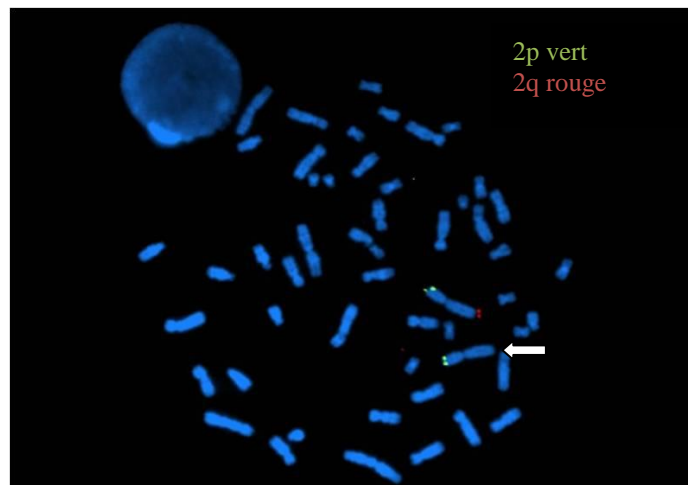


**Figure 10 : Caryotype de MC**

Une étude complémentaire par FISH est effectuée (cf technique en annexe). Les sondes utilisées et les locus correspondants sont précisés dans le tableau 4. La FISH met en évidence une **délétion de la région subtélomérique des bras longs d'un chromosome 2** (Figure 11).

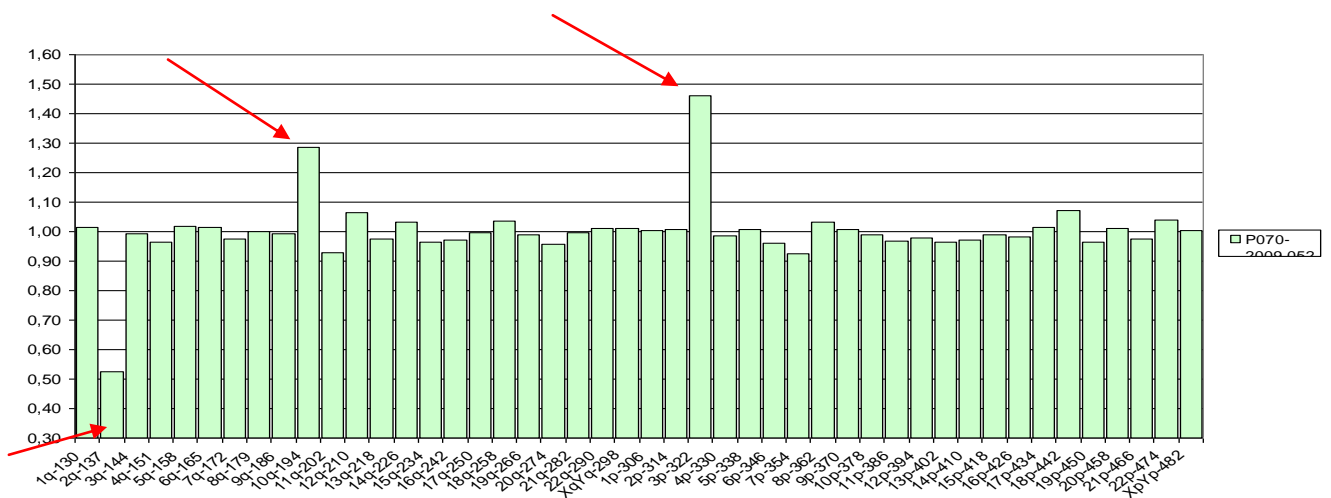
**Tableau 4 : Sondes utilisées en FISH et locus correspondant**

sondes	localisation	nom du locus	fournisseur
<b>Télomère 2p</b>	2pter	VII2yRM2052 (GenBank U32389)	Abbott
<b>Télomère 2q</b>	2qter	VII2yRM2112 (D2S447), 2QTEL47	Abbott
<b>Télomère 10p</b>	10pter	10p006 (GenBank Z96139)	Abbott
<b>Télomère 10q</b>	10qter	10QTEL24 (D10S2490, GDB : 6244631)	Abbott
<b>Centromère 10</b>	Cep10	D10Z1	Abbott



**Figure 11: FISH sur métaphases de MC.**  
**La flèche indique la délétion de la région subtélomérique des bras longs d'un chromosome 2**

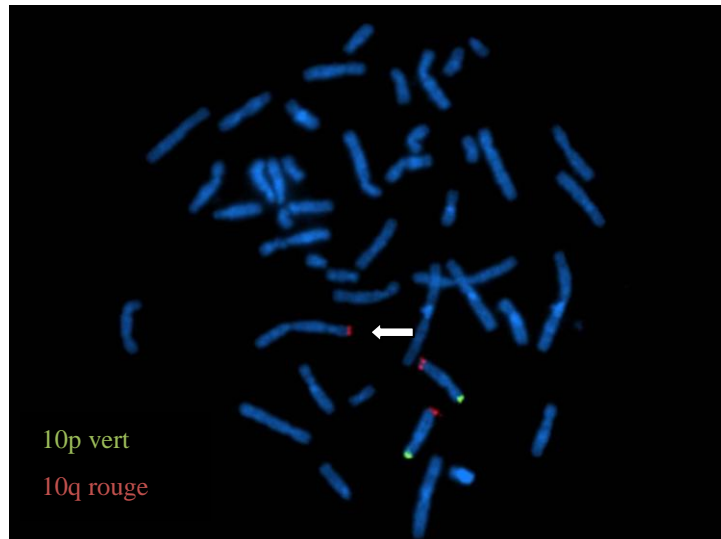
Une analyse en MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) est pratiquée (cf technique en annexe), et montre une diminution de la hauteur du pic en 2q et une augmentation en 10q et 3p (figure 12), laissant supposer une **translocation déséquilibrée (2;10)**, avec une monosomie 2qter et une trisomie 10qter, associée à une duplication 3p. Cette duplication de 3p est considérée comme un variant de la normale (cf étude en CGH array p.62).



**Figure 12 : courbe de MLPA de MC**

**Diminution de la hauteur du pic en 2q et augmentation en 10q et en 3p**

Une nouvelle analyse en FISH est effectuée avec les sondes de marquage tel 10p et tel 10q, qui confirme la présence d'un troisième signal 10q à l'extrémité des bras longs d'un chromosome autre que le chromosome 10 (figure 13).



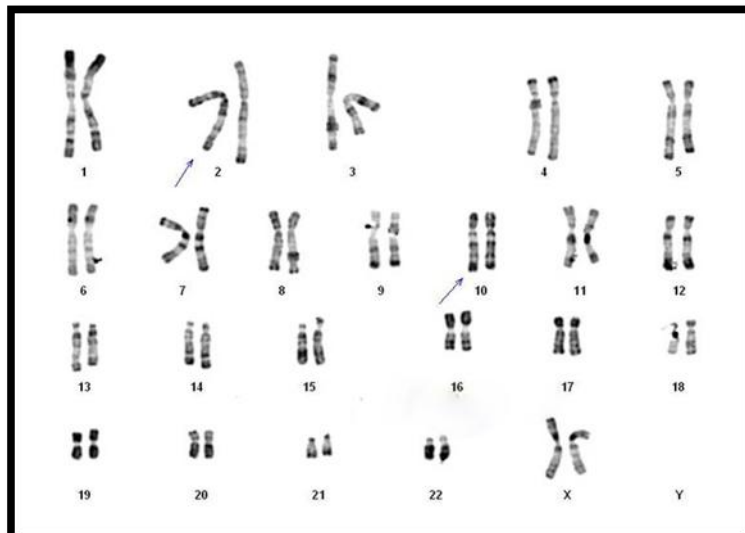
**Figure 13 : FISH sur métaphases de MC.**  
**La flèche indique la duplication de la région subtélomérique des bras longs**  
**d'un chromosome 10 sur un chromosome pouvant correspondre au**  
**chromosome 2**

Un caryotype standard en bande R est effectué sur prélèvement sanguin chez le père et la mère de MC selon le protocole décrit en annexe.

Le caryotype paternel s'avère normal, retrouvant une formule chromosomique de type 46, XY.

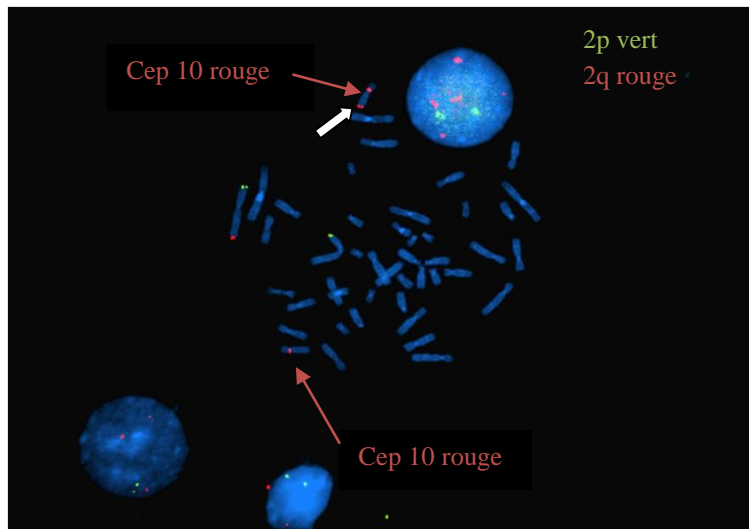
En revanche le caryotype maternel met en évidence une translocation réciproque cryptique entre les bras longs d'un chromosome 2 et les bras longs d'un chromosome 10 (figure 14). La formule chromosomique est donc

**46, XX t(2;10)(q37;q26)**



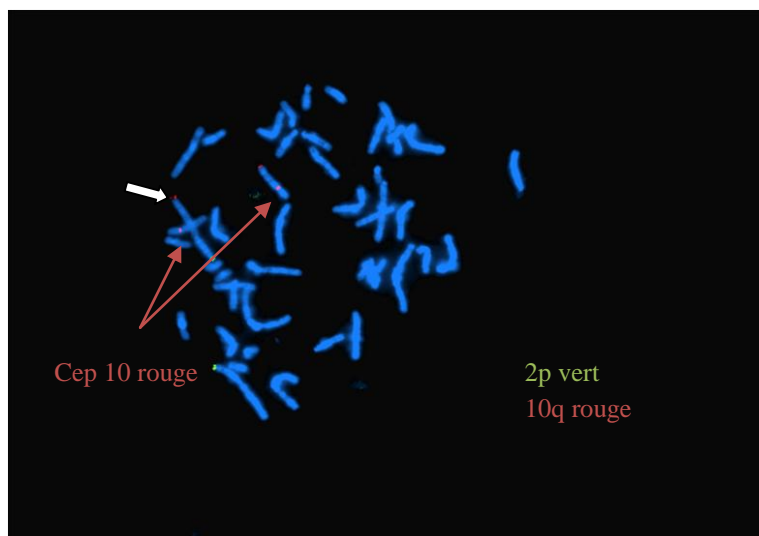
**Figure 14 : Caryotype de la mère de MC**

Les résultats du caryotype sont confirmés en FISH (figures 15 et 16). On retrouve bien deux signaux pour chaque extrémité télomérique du chromosome 2, mais un des signaux 2q est transloqué à l'extrémité télomérique du bras long du chromosome 10 (marqué par son centromère Cep 10). De la même façon on observe deux signaux pour l'extrémité télomérique 10q, mais un des signaux est transloqué à l'extrémité télomérique du bras long du chromosome 2 (marqué par son extrémité subtélomérique 2p).



**Figure 15 : FISH sur métaphases de la mère de MC.**

**La flèche blanche indique la translocation de l'extrémité subtélomérique des bras longs d'un chromosome 2 à l'extrémité subtélomérique des bras longs d'un chromosome 10 (marqué par son centromère en rouge)**



**Figure 16 : FISH sur métaphases de la mère de MC.**

**La flèche blanche indique la translocation de l'extrémité subtélomérique des bras longs d'un chromosome 10 à l'extrémité subtélomérique des bras longs d'un chromosome 2 (marqué par son extrémité 2p en vert)**



La mère de MC est donc porteuse d'une translocation équilibrée entre les bras longs d'un chromosome 2 et les bras longs d'un chromosome 10. Sa formule chromosomique est donc :

**46,XX,t(2;10)(q37;q26)**

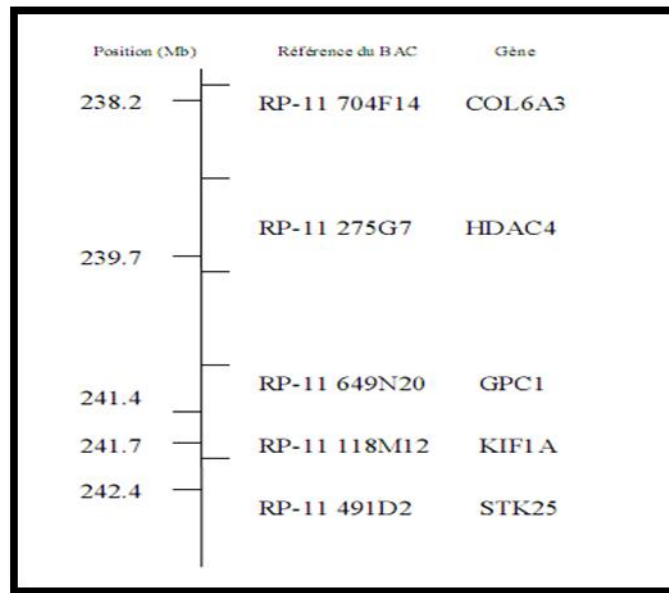
**.ish t(2 ;10)(U32389+,D2S447-,D10S2490+;D10Z1+,D10S2490-,D2S447+)**

Notre patient MC présente donc un dérivé d'un chromosome 2, issu d'un déséquilibre d'une translocation réciproque cryptique maternelle entre l'extrémité terminale des bras longs d'un chromosome 2 et l'extrémité terminale des bras longs d'un chromosome 10. Ce réarrangement est à l'origine d'une monosomie partielle 2qter et d'une trisomie partielle 10qter. La formule chromosomique est donc :

**46,XY der(2) t(2;10)(q37;q26)mat**

**.ish der(2)t(2;10)(U32389+,D2S447-,D10S2490+)**

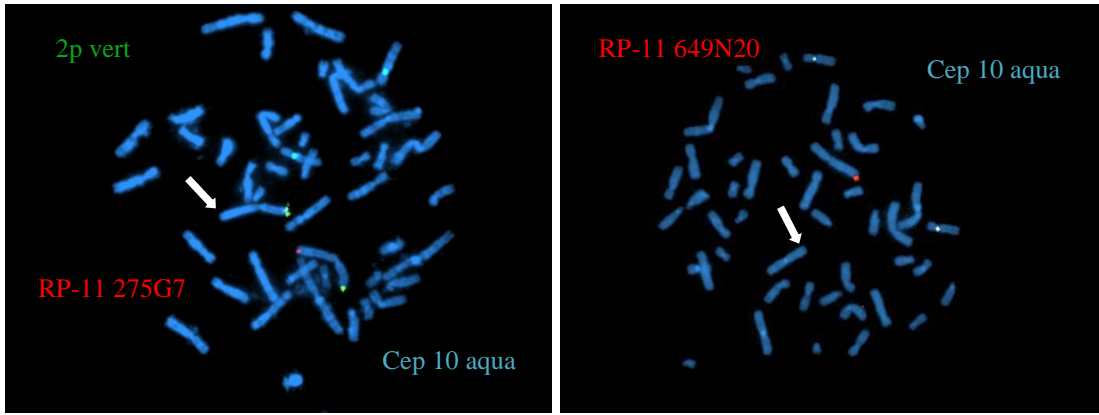
Selon la publication de Chaabouni et al. (4), cinq gènes restent candidats pour le phénotype d'OHA dans la délétion 2q37 (figure 17). Nous avons pu acquérir quatre BACs (*Bacterial Artificial Chromosomes*) correspondant à quatre de ces gènes, à savoir *STK25*, *KIF1 A*, *GPC1* et *HDAC4* (tableau 5). Une nouvelle analyse en FISH est donc effectuée chez MC et sa mère. Chez MC, les quatre BACs se sont révélés délétés (un seul signal pour chacun des BACs sur un chromosome 2) (figures 18A, B, C et D). Chez la mère de MC, les quatre BACs sont transloqués à l'extrémité télomérique du chromosome 10 (figures 19A, B, C et D).



**Figure 17 : BACs de la région 2q37.3**

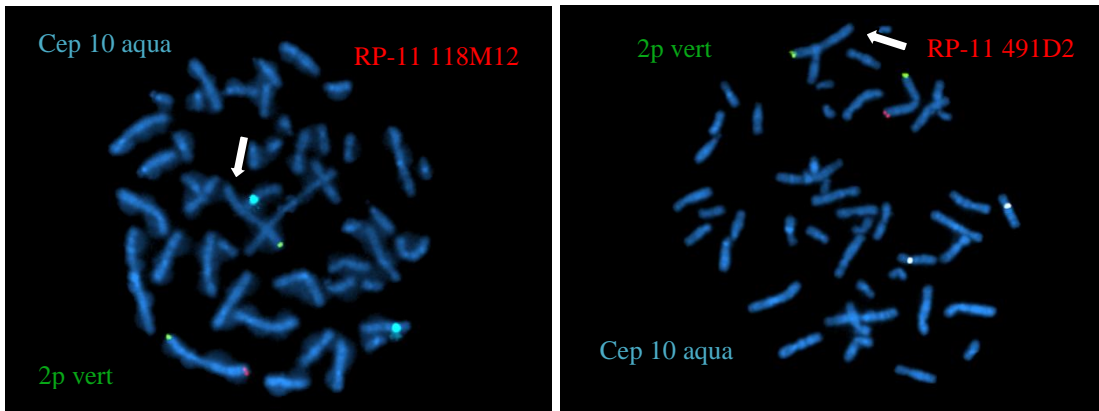
**Tableau 5 :BACs de la région 2q37.3 étudiés chez MC et la mère de MC**

BACs	nom du locus	fournisseur
<b>RP-11 491D2</b>	<i>STK25</i>	Blue Gnome (Amplitech)
<b>RP-11 118M12</b>	<i>KIF1 A</i>	Blue Gnome (Amplitech)
<b>RP-11 649N20</b>	<i>GPC1</i>	Donné par le laboratoire de Cytogénétique de l'hôpital Necker (Dr Lelorc'h)
<b>RP-11 275G7</b>	<i>HDAC4</i>	Blue Gnome (Amplitech)



**A**

**B**



**C**

**D**

**Figures 18 : FISH sur métaphases de MC.**

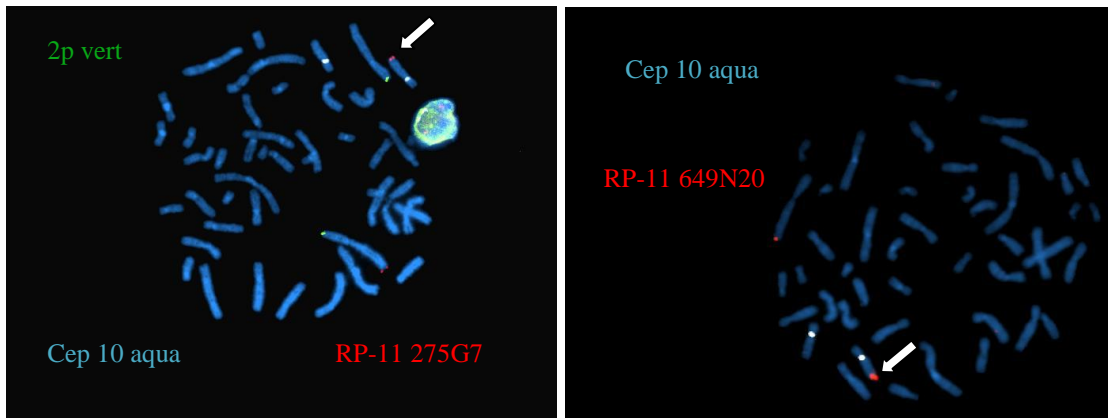
**La flèche indique le BAC délété**

A: BAC RP11 275G7 *HDAC4*

B: BAC RP-11 649N20 *GPC1*

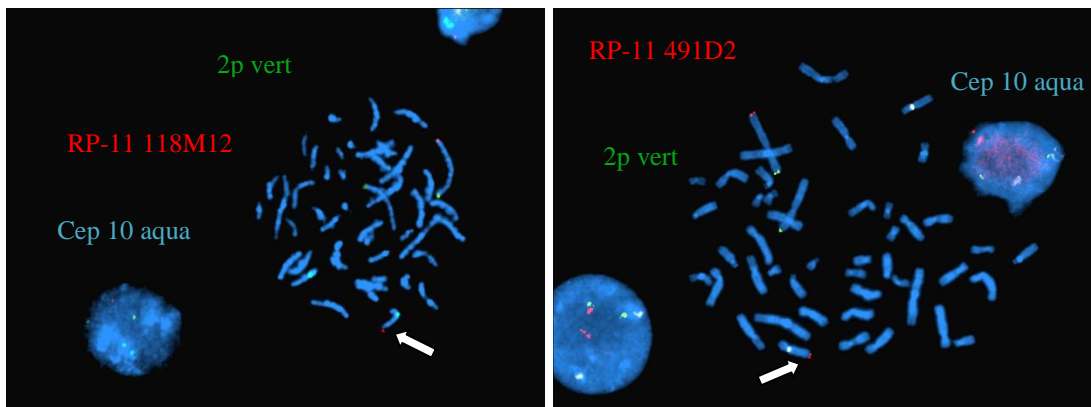
C: BAC RP-11 118M12 *KIF1A*

D: BAC RP-11 491D2 *STK25*



A

B



C

D

**Figures 19 : FISH sur métaphases de la mère de MC.**  
**La flèche indique le BAC transloqué sur le chromosome 10 (marqué par son**  
**centromère Cep 10 aqua).**

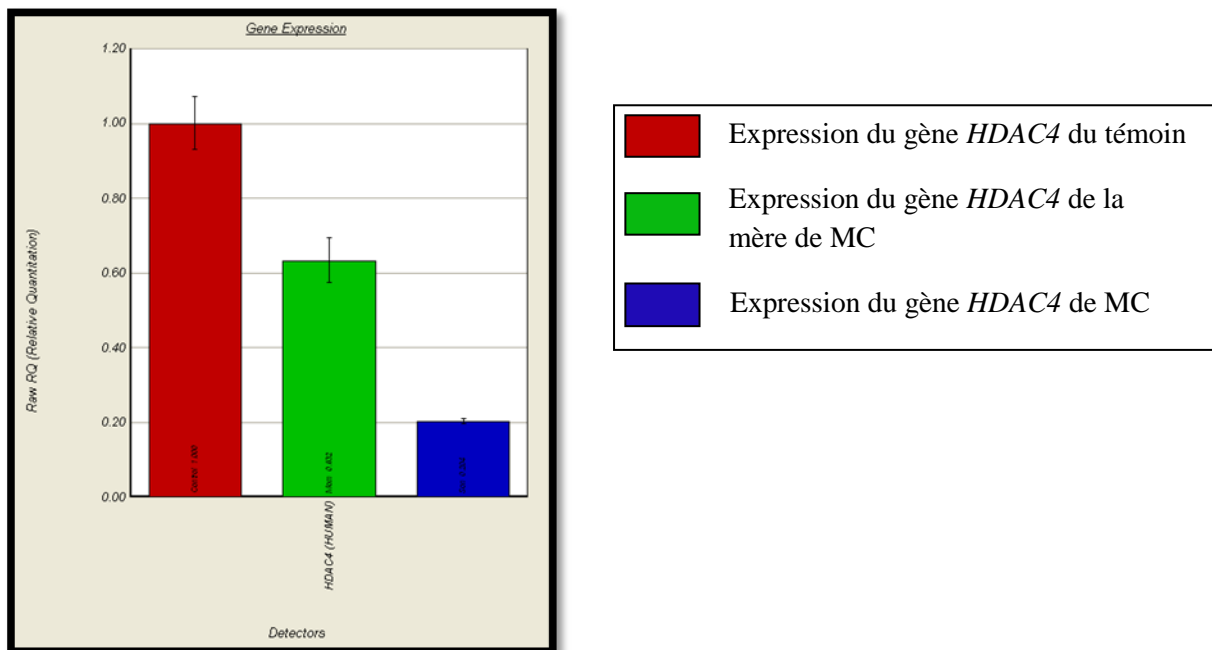
A: BAC RP11 275G7 *HDAC4*

B : BAC RP-11 649N20 *GPC1*

C: BAC RP-11 118M12 *KIF1A*

D: BAC RP-11 491D2 *STK25*

En septembre 2010, nous prenons connaissance de la publication de Williams et al. (5) qui impute le phénotype d'OHA à l'haploinsuffisance du gène *HDAC4*. Ce gène est effectivement délété chez MC, mais transloqué chez sa mère (figures 18A et 19A). Des prélèvements sanguins sont expédiés à *Virginia Commonwealth University School of Medicine Departments of pediatrics and human and molecular genetics (Richmond Virginia USA)*, au Pr S. Elsea pour doser l'expression du gène *HDAC4* chez MC, sa mère et un cas témoin. Celle-ci est de 100 % chez le cas témoin, 65 % chez la mère de MC et 20 % chez MC (figure 20).

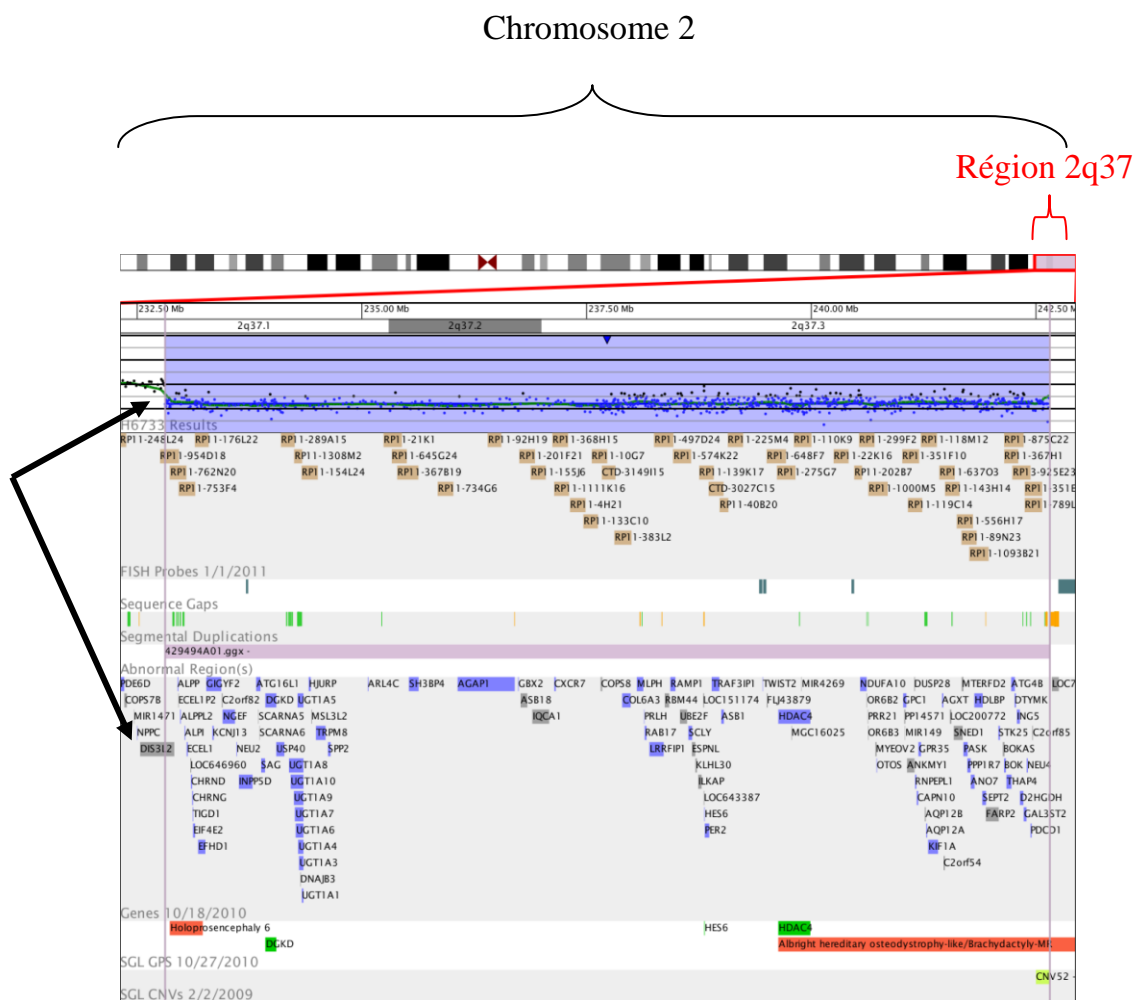


**Figure 20: Expression du gène *HDAC4* de MC, sa mère et du cas témoin**

Parallèlement, des analyses complémentaires sont effectuées par l'équipe du Pr JM. Dupont au laboratoire de Cytogénétique de l'hôpital Cochin par CGH-array afin de déterminer le point de cassure de la translocation sur le chromosome 2 qui serait responsable du phénotype maternel (cf technique en annexe).

L'analyse de MC montre :

- Une **délétion terminale du bras long du chromosome 2** d'une taille de **10 Mb**. Le point de cassure est situé dans le gène *DIS3L2* de la région 2q37.1 (figure 21).
- Une **duplication terminale du bras long du chromosome 10** d'une taille de **3.32 Mb**. Le point de cassure est situé en 10q26.3.
- Une duplication terminale du bras court du chromosome 3 considérée comme un variant de la normale.



**Figure 21 : CGH-array. Les flèches montrent le point de cassure en *DIS3L2* qui est suivi de la délétion 2qter**

Sa formule chromosomique en CGH-array est alors :

**arr 2q37.1q37.3(232,810,566-242,654,701)x1,10q26.3(131,931,089-135,253,240)x3**

L'analyse de la mère de MC ne montre pas de déséquilibre génomique à la résolution moyenne de 100 Kb.

Sa formule chromosomique en CGH-array est donc :

**arr(1-22,X)x2**

# III- DISCUSSION

---

## A. AU NIVEAU CLINIQUE

Nous rapportons un cas familial de pseudopseudohypoparathyroïdie.

MC et sa mère présentent un phénotype d'OHA sans perturbation du bilan phosphocalcique ni autre résistance hormonale, compatible avec une pseudopseudohypoparathyroïdie (6), mais sans anomalie de l'activité de la protéine  $Gs\alpha$ . Ce tableau nous a conduits à nous interroger sur la conduite à tenir devant un cas d'OHA.

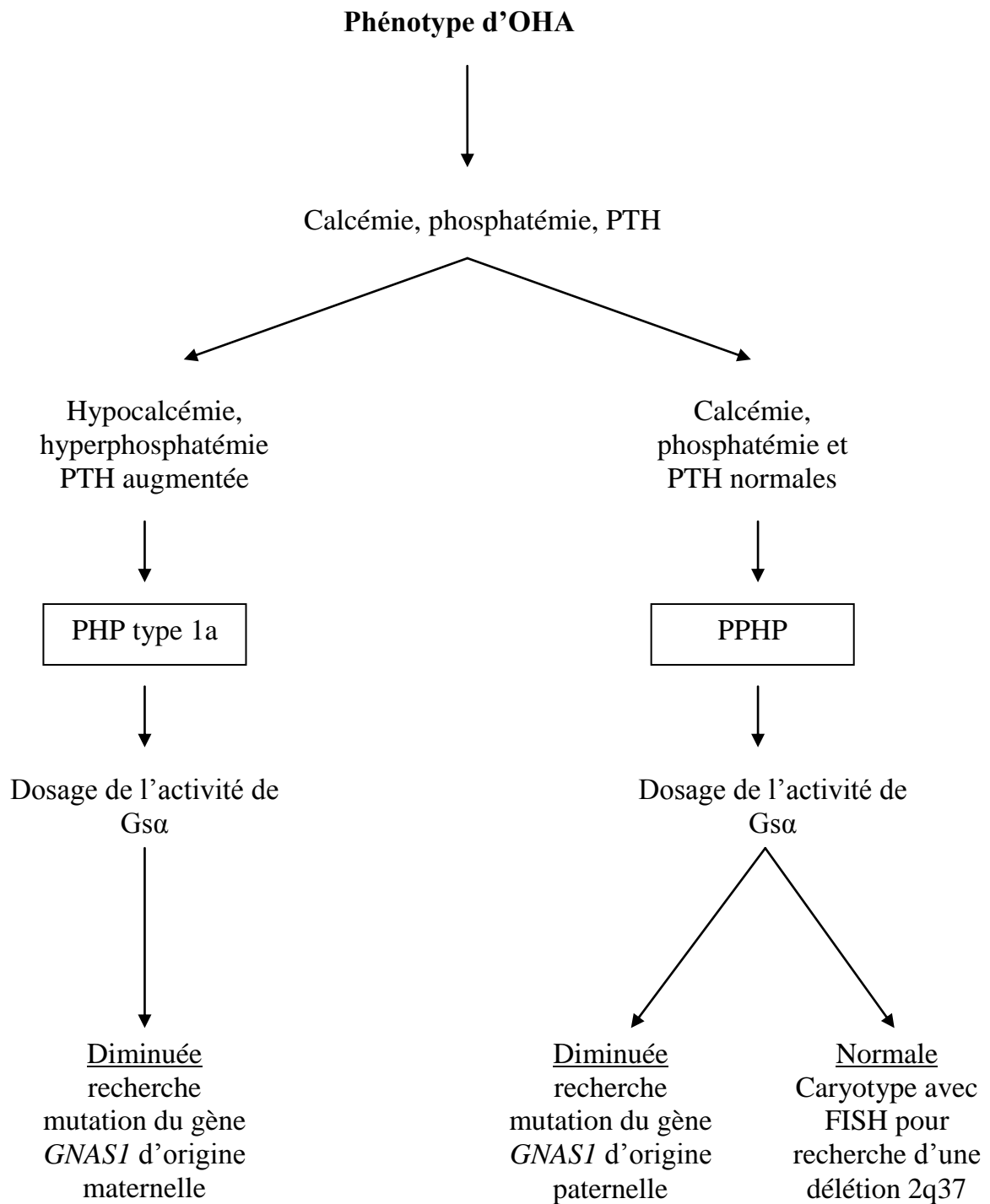
### 1. ARBRE DECISIONNEL DEVANT UN TABLEAU D'OHA

Il existe un profil biologique particulier qui correspond aux différentes étiologies potentielles du phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright. Nous proposons donc un arbre décisionnel devant un phénotype d'OHA (figure 22).

En première intention devant un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright, il faut effectuer un bilan phosphocalcique comprenant calcémie, phosphatémie, et PTH. Si les résultats montrent une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une PTH augmentée, ces éléments sont en faveur d'une pseudohypoparathyroïdie (de type 1a du fait du phénotype clinique).

Si le bilan phosphocalcique est normal, on s'oriente vers une pseudopseudohypoparathyroïdie. On dose alors l'activité de la protéine  $Gs\alpha$  afin de distinguer les deux atteintes génétiques possibles, à savoir la mutation du gène *GNAS1* codant pour la protéine  $Gs\alpha$  et la délétion 2q37. Si l'activité de la protéine  $Gs\alpha$  est diminuée, on recherchera une atteinte du gène *GNAS1* en 20q13.3. Si l'activité de la protéine  $Gs\alpha$  est normale, on recherchera une délétion 2q37.





**Figure 22 : Arbre décisionnel devant un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright**

## 2. COMPARAISON DE MC AUX CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE

Un patient avec la même translocation déséquilibrée que MC associant une monosomie 2q37 et une trisomie 10q26 est rapporté dans la littérature (19). Sa formule caryotypique est 46 XX der(2)t(2;10)(q37;q26). Son phénotype clinique est fortement évocateur de la délétion 2q37 ; en effet il associe une obésité (mais une taille normale), un visage lunaire et plat avec un grand front, des cheveux clairsemés, des sourcils arqués, un nez fin avec des narines hypoplasiques et une longue columelle et une lèvre supérieure fine. Ce tableau clinique est compliqué d'un déficit immunitaire par déficit en immunoglobulines G responsable d'une dilatation des bronches après infections respiratoires basses à répétition. Les infections répétées sont décrites dans la délétion 2q37 et l'haploinsuffisance d'un gène situé dans cette région chromosomique est vraisemblablement responsable de cette complication. Cependant MC présente la même anomalie chromosomique sans déficit immunitaire associé, ni antécédent d'infections à répétition. Les sous-bandes où sont localisés les points de cassure n'étant pas précisées dans la publication, on peut penser qu'ils sont différents de ceux de MC et que le gène responsable de ce déficit immunitaire se trouve en dehors de la zone délétée chez MC.

Deux autres cas de translocation (2;10) déséquilibrée sont décrits dans la littérature (67). Leur formule caryotypique est : 46,XX et XY der(2)t(2;10)(q37.3;q24.1). Bien que leur formule caryotypique soit proche de celle de MC, leur phénotype clinique est totalement différent. Le patient 1 associe des anomalies des mains et des pieds avec une polydactylie des orteils, des petits ongles mous, des contractures musculaires des doigts et une absence de supination. Il existe également un raccourcissement du tibia gauche et une absence d'articulation de cheville. Il présente un retard psychomoteur, et une dysmorphie faciale associant un grand front, un hypertélorisme, des grandes oreilles et une dépression de la racine nasale. Enfin il a développé une alopécie complète à l'âge de 15 ans. La patiente 2 a présenté un Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) associé à une hypotonie néonatale. Cliniquement, on remarque une syndactylie du deuxième et du troisième orteil, des oreilles tournées vers l'arrière, une

dépression de la racine nasale, un excès de cheveux sur le front et un palais ogival. Par la suite, elle développe un retard psychomoteur et une craniosynostose. Il n'existe pas d'explication pour ces cas uniques (notamment d'alopécie et de craniosynostose) dans le contexte de délétion 2q ou de duplication 10q. MC présente une délétion 2q plus étendue mais qui englobe celle de ces 2 patients et une duplication 10q plus limitée. Les gènes responsables de ce phénotype pourraient se trouver dans cette petite région dupliquée du chromosome 10q.

On observe donc des variations dans le phénotype de la délétion 2q37. Les méthodes de cytogénétique et de biologie moléculaire n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la taille de la délétion et le phénotype clinique. Les symptômes spécifiques de la délétion 2q37 comme les troubles du comportement de type autistique, les anomalies osseuses et la dysmorphie faciale peuvent apparaître plus tard et progressivement dans l'enfance (4; 52; 68) comme c'est le cas ici pour la brachymétopie de MC qui n'était pas présente sur le bilan radiologique effectué à l'âge de 21 mois.

Comme la plupart des cas de délétion 2q37 rapportés dans la littérature (3; 4 ; 9-12; 16; 29; 36; 39; 40 ; 51- 54; 68-70) MC présente un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright auquel s'ajoutent des signes dysmorphiques particuliers propres à cette délétion tels que la dysmorphie faciale (des cheveux clairsemés, un front proéminent, des fentes palpébrales obliques vers le bas et en dehors, des sourcils peu fournis et arqués, une racine nasale enfoncée, une lèvre supérieure fine) et l'hyperlaxité articulaire (scoliose) .

### **3. SIGNES CLINIQUES ET POINTS DE CASSURE**

La CGH-array a défini le point de cassure sur le chromosome 2 en 2q37.1, dans le gène *DIS3L2*. Certaines anomalies sont plus particulièrement associées aux patients présentant un point de cassure en 2q37.1.

En 2008, Galasso et al. (30) ont essayé de répartir les différences phénotypiques en fonction du point de cassure des délétions 2q37. En faisant la revue de la littérature, ils

ont étudié 50 cas. Les anomalies du système nerveux central (holoprosencéphalie, dysplasie du vermis...) sont présentes chez 22 % des patients avec un point de cassure en 2q37.1. La distribution des autres types de malformations (cardiaques, gastro-intestinales, génito-urinaires) est très différente entre les groupes mais elles sont plus fréquentes dans le groupe avec un point de cassure en 2q37.1. Enfin plus de la moitié des patients avec un point de cassure en 2q37.1 présentait une hypotonie.

Le bilan malformatif effectué chez MC n'a mis en évidence aucune anomalie hormis un doute sur une asymétrie de la giration des lobes frontaux sur l'IRM cérébrale effectuée à l'âge de 21 mois.

En 2009, Drake et al. (34) suggèrent que l'haploinsuffisance de *miR-562* peut contribuer au développement d'une tumeur de Wilms. Ce micro-ARN est situé dans l'intron 9 de *DIS3L2*. A ce jour, MC n'a pas développé de tumeur rénale.

Du fait de cette translocation déséquilibrée, notre patient présente également une trisomie 10q. Dans la littérature (71), le phénotype associé à cette anomalie chromosomique comprend : un blépharophymosis (réduction de la taille de la fente palpébrale en hauteur et en largeur), un ptôsis, un retard mental sévère, un retard de croissance pré- et postnatal et une microcéphalie. On peut également y voir associées une arthrogrypose, et une dysmorphie faciale comprenant une hypoplasie de la ligne médiane, un front aplati, une implantation de cheveux très antérieure avec un épi central et des fissures palpébrales étroites (72).

MC présente une duplication du segment 10q de plus petite taille que celles habituellement observées dans la littérature (10q26.3→qter contre 10q24→qter) (71). De plus le segment 2q délété est plus important que celui dupliqué (délétion de 10 Mb et duplication de 3.32 Mb). Cela peut expliquer l'absence d'anomalie ophtalmique habituellement observée dans les duplications 10q, et le phénotype typique de délétion 2q37.

Les résultats de MLPA de MC montrent en plus de la translocation (2;10) une duplication 3p. La duplication 3p décrite dans la littérature, concerne le plus souvent une large région chromosomique de 3p2→3pter (73-79) et est responsable d'un

syndrome polymalformatif (notamment cardiaque) (73; 74; 80). Elle entraîne le décès du patient avant l'âge de un an dans la moitié des cas (80). La duplication 3p décrite chez notre patient en MLPA est considérée comme un **variant de la normale** selon les résultats de CGH-array.

**Tableau 6: répartition des signes cliniques selon l'atteinte cytogénétique.**  
**Les signes soulignés sont ceux présentés par MC.**

Signes cliniques	phénotype d'OHA	Délétion terminale 2q en dehors de l'OHA	Duplication terminale 10q
<b>Retard croissance</b>			Sévère
<b>Retard mental</b>	<u>Modéré</u>	<u>Modéré</u>	Sévère
<b>Taille</b>	<u>Petite taille</u>		
<b>Poids</b>	<u>Obésité</u>		
<b>Front</b>	<u>Visage lunaire</u>	Grand	Large
<b>Mâchoire</b>		Micrognathie	Micrognatisme
<b>Yeux</b>			Hyperthélorisme blépharophimosis
<b>Pilosité</b>		<u>clairsemée</u>	<u>Sourcils fins</u>
<b>Palais</b>			Ogival, fente
<b>Oreilles</b>		<u>basses</u>	Malformations
<b>Nez</b>		<u>Dépression racine nasale</u>	
<b>Doigts</b>	<u>Brachymétabasipie</u>		Clinodactylie, arthrogrypose

Le phénotype de MC s'explique donc par son atteinte cytogénétique, notamment la délétion 2q puisque pratiquement tous les signes qu'il présente correspondent à cette délétion. Elle résulte de la transmission déséquilibrée de la translocation (2;10) d'origine maternelle.

## **B. GENETIQUE ET HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE AU NIVEAU CELLULAIRE**

Un réarrangement chromosomique familial a été identifié dans seulement 5 % des cas publiés (14), les parents des sujets atteints étant porteurs d'une translocation réciproque équilibrée, sans anomalie clinique décrite (52; 69; 70).

Cependant la mère de MC, porteuse de la translocation réciproque équilibrée (2;10)(q37.1;q26.3), possède tout son patrimoine génétique, comme le confirme la CGH-array. Elle présente pourtant un phénotype similaire à celui de son fils, soit une petite taille, une obésité, une brachymétopie, un visage lunaire et une dysmorphie faciale évocatrice de la délétion 2q37. Elle ne présente pas de retard mental, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'elle n'a pas de délétion chromosomique et donc aucune perte de matériel génétique. Il s'agit du seul cas publié de translocation équilibrée dont le point de cassure est dans la région 2q37 avec un phénotype d'OHA et les signes dysmorphiques décrits dans les délétions 2q37. **Nous émettons donc l'hypothèse que le gène clivé au niveau du point de cassure de la translocation maternelle en 2q37.1 est responsable du phénotype maternel.**

### **1. IMPLICATION DE *HDAC4***

En septembre 2010 (5), l'équipe de Williams a identifié le gène responsable du phénotype d'OHA dans la délétion 2q37 comme étant le gène *HDAC4* dans la région 2q37.3.

*HDAC4* est une histone désacétylase de classe II, qui joue un rôle de corépresseur sur les facteurs de transcription. Elle interagit avec *HDAC3* et *HDAC9* en inhibant des facteurs tels que *MEF2C* et *Runx2*, qui sont essentiels dans le développement squelettique. En désacétylant les histones, *HDAC4* condense la chromatine et la rend inaccessible aux facteurs de transcription. Les gènes ne peuvent donc pas être transcrits.

Le phénotype clinique de la pseudohypoparathyroïdie de type 1a et de la pseudopseudohypoparathyroïdie étant très proche de celui de la délétion 2q37, notre hypothèse initiale était que *HDAC4* devait intervenir sur la voie de signalisation de la PTH via son récepteur couplé à la protéine  $G\alpha$ .

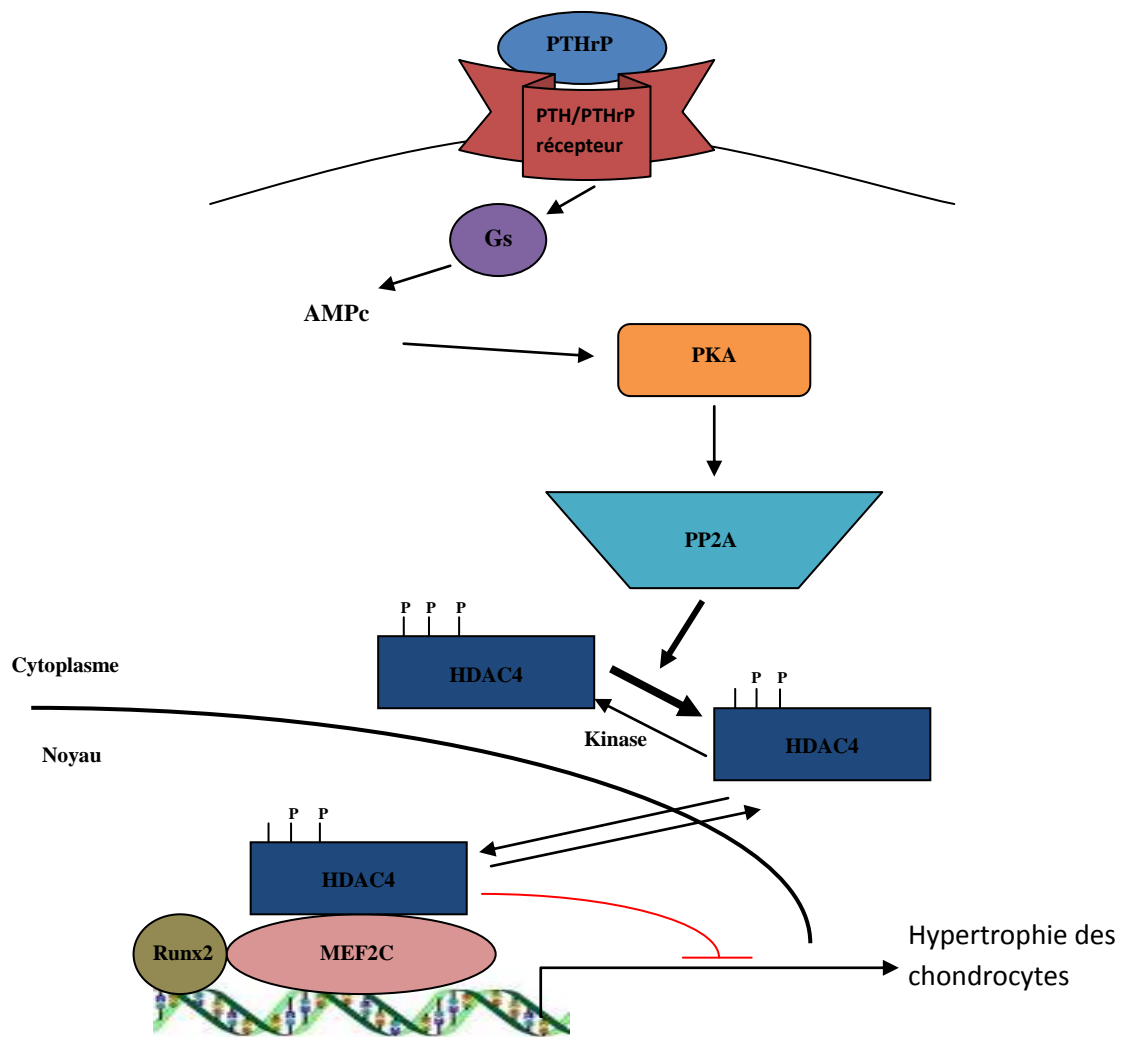
En 2004, Vega et al. (81) ont montré le rôle de *HDAC4* dans la régulation de la croissance osseuse en inhibant l'activité du facteur de transcription Runx2.

En 2009, Kozhemyakina et al. (82) ont établi la cascade intracellulaire faisant intervenir la PTH-related peptide (PTHrP), son récepteur (commun avec la PTH) et *HDAC4*.

Après fixation de la PTHrP sur son récepteur, il y a activation de la protéine  $G\alpha$ , qui stimule l'adénylate cyclase, responsable de la synthèse d'AMPc. L'augmentation de la concentration d'AMPc est responsable de l'activation de la Protéine Kinase A (PKA), qui va phosphoryler la sous-unité B de la Protéine Phosphatase 2A (PP2A). Celle-ci va alors déphosphoryler *HDAC4* et ainsi permettre son passage intranucléaire. *HDAC4* va alors se fixer sur MEF2C et inhiber son activité (figure 23).

MEF2C est un facteur de transcription qui régule le développement cardiovasculaire et musculaire. Il intervient également dans la croissance osseuse en assurant l'expression du programme génétique de l'hypertrophie chondrocytaire, incluant l'expression de Runx2. L'atteinte de MEF2C est responsable d'une limitation de l'hypertrophie des chondrocytes et donc d'un ralentissement de l'ossification (83).

**HDAC4 a un rôle régulateur sur MEF2C et donc sur la croissance osseuse en ralentissant l'ossification endochondrale.**



**Figure 23 : cascade régulatrice de l'hypertrophie chondrocytaire par HDAC4 d'après Kozhemyakina et al. (2009) (82)**



Du fait de ses actions ciblées, la délétion ou mutation du gène *HDAC4* peut donc être compatible avec le phénotype décrit dans les délétions en 2q37.3 (5). Les souris *HDAC4* <sup>-/-</sup> développent une minéralisation osseuse prématurée suite à une hypertrophie chondrocytaire trop précoce (81). Ces souris sont donc plus petites que leur congénères *HDAC4* <sup>+/+</sup> (5). La duplication de *HDAC4* n'a pas été étudiée dans la littérature, mais quelques cas de trisomie isolée en 2q33-2q37 ont été rapportés avec des signes cliniques très variables (51), mais notamment des doigts longs et fins. Vera-Carbonell et al. (48) rapportent un cas d'inversion duplication et délétion en 2q. La délétion s'étend de 2q37.3 à 2qter et l'inversion duplication concerne la région 2q33.1-2q37.3. Les gènes *GPC1*, *GPR35*, *HDLBP* et *STK25* sont délétés, mais *HDAC4* est dupliqué. Cliniquement, ce patient présente une dysmorphie faciale évocatrice d'une délétion 2q37 mais une arachnodactylie. Dans la littérature on trouve également un cas de duplication 2q plus proximal en q33.1-q35 ne présentant pas d'anomalie de longueur de doigts (84). **On peut donc penser que la duplication de *HDAC4* est responsable d'une croissance osseuse excessive notamment au niveau des doigts.**

## 2. *HDAC4* ET NPPC

*HDAC4* est effectivement compris dans la région délétée chez MC et peut expliquer sa petite taille et sa brachymétabolie. On comprend que MC ait une diminution d'expression d'*HDAC4*. Cependant l'expression de *HDAC4* (mesurée à 20 % du témoin) est plus faible que celle à laquelle on pourrait s'attendre dans le cas d'une haploinsuffisance (expression qui devrait approcher 50 %). De plus, ce gène est présent et transloqué chez sa mère, mais l'activité d'*HDAC4* mesurée chez cette patiente n'est que de 65 %.

Notre nouvelle hypothèse est donc que le point de cassure de la translocation maternelle se situe au niveau d'un gène régulateur de l'expression de *HDAC4*.

Le point de cassure en 2q37.1 se situe sur le gène *DIS3L2* (DIS3 mitotic control homolog-like2). ***DIS3L2* code pour une exonucléase de fonction inconnue. Ce gène**

**se trouve à proximité du gène *NPPC* qui code pour la protéine CNP (type-C natriuretic peptide) impliquée dans l'ossification endochondrale.**

Dans la littérature (85; 86), trois cas sont décrits comme porteurs d'une translocation réciproque et équilibrée avec un point de cassure en 2q37.1 dans la zone codante ou à proximité du gène *DIS3L2*. L'autre chromosome intervenant dans la translocation est variable (chromosomes 7, 8 et 13).

Ces trois patients présentent un phénotype similaire associant une croissance excessive en postnatal, un tableau Marfanoïde, une arachnodactylie avec des hallux anormalement longs, et une déformation progressive de la colonne vertébrale et des articulations. Ce tableau de croissance excessive serait associé à une surexpression de *NPPC*. En effet, le premier patient présente une concentration plasmatique de CNP doublée par rapport aux témoins. Chez les deuxième et troisième patients, *NPPC* est largement exprimé dans les lymphocytes ce qui n'est pas le cas chez les témoins. Il existe donc une surexpression de *NPPC*.

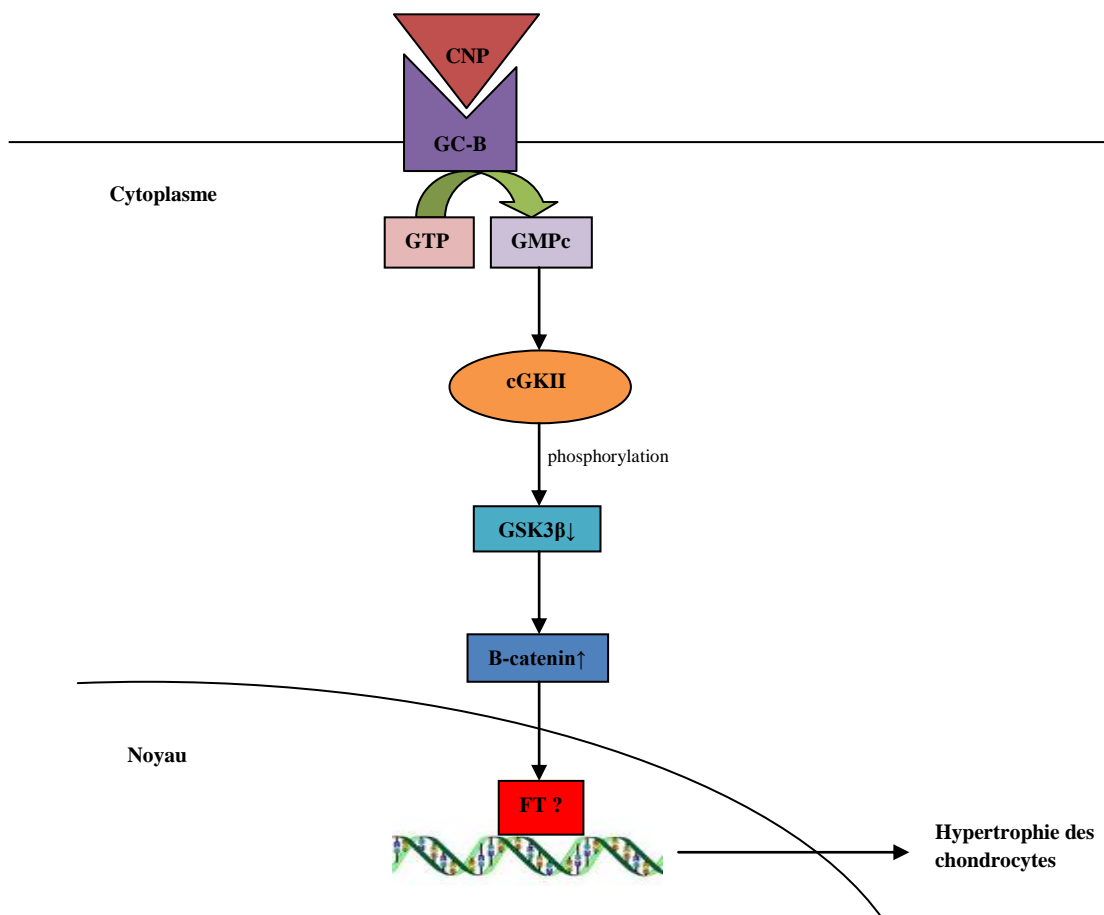
Dans les cas présentés ici, l'expression de *NPPC* et le dosage de CNP n'ont pas pu être étudiés. L'élément troublant est la discordance dans le tableau clinique par rapport à nos patients puisque le même point de cassure, est responsable d'un phénotype strictement opposé. L'hypothèse d'un mécanisme d'empreinte parentale aurait pu être évoquée, mais celle-ci a déjà été étudiée dans la région 2q37 et a été exclue (15). Aucun phénotype particulier n'a en effet été associé à ce jour à la transmission préférentielle maternelle ou paternelle de la délétion.

On suspecte donc l'implication du gène *NPPC* et de la protéine CNP dans notre tableau clinique, bien que le mécanisme moléculaire ne soit pas élucidé.

La protéine CNP appartient à la famille des peptides natriurétiques qui rassemble l'« atrial natriuretic peptide » (ANP), le « brain natriuretic peptide » (BNP) et le « C-type natriuretic peptide » (CNP). Leur action biologique est médiée par deux sous-types de récepteurs membranaires à guanylyl cyclase (GC), GC-A et GC-B, responsables de l'accumulation intracellulaire de GMP cyclique (GMPc). Le CNP agit principalement via le récepteur GC-B. L'étude du système CNP/GC-B chez la souris a

révélé leur rôle central dans la régulation de la croissance osseuse par ossification endochondrale (87).

L'accumulation de GMPc active la protéine Kinase II GMPc dépendante (cGKII), qui en la phosphorylant inactive GSK3 $\beta$  (Glycogen synthase Kinase 3  $\beta$ ). La  $\beta$  catenine n'étant pas phosphorylée par GSK3 $\beta$ , elle n'est donc pas dégradée par le protéasome. Son accumulation est responsable de l'activation d'un ou plusieurs facteurs de transcription (FT) à ce jour inconnus et donc favorise la différenciation et l'hypertrophie des chondrocytes (figure 24).



**Figure 24 : Schéma représentatif de la voie du système CNP/GC-B d'après Yasoda et al. (2010) (87)**

Les souris *NPPC* *-/-* ou *Npr2* *-/-* (gène du récepteur GC-B) présentent un nanisme et un raccourcissement des os longs dus à la croissance endochondrale insuffisante (88). A l'inverse les souris avec une surexpression de CNP ciblée dans le cartilage de croissance, ont une croissance osseuse excessive (89; 90). Aucune mutation perte de fonction du gène *NPPC* n'a été rapportée chez l'humain, mais trois cas de surexpression ont récemment été publiés (85; 86), comme dit précédemment, avec un phénotype opposé à celui de MC et de sa mère.

Une étude épidémiologique réalisée en 2009 (91) met en évidence un variant dans la région 2q37.1, et plus précisément au niveau de *DIS3L2* et *NPPC*. Ce variant interviendrait dans la taille humaine en Europe du Nord où la population est plus grande que dans le reste du monde.

### **3. HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE AU NIVEAU CELLULAIRE**

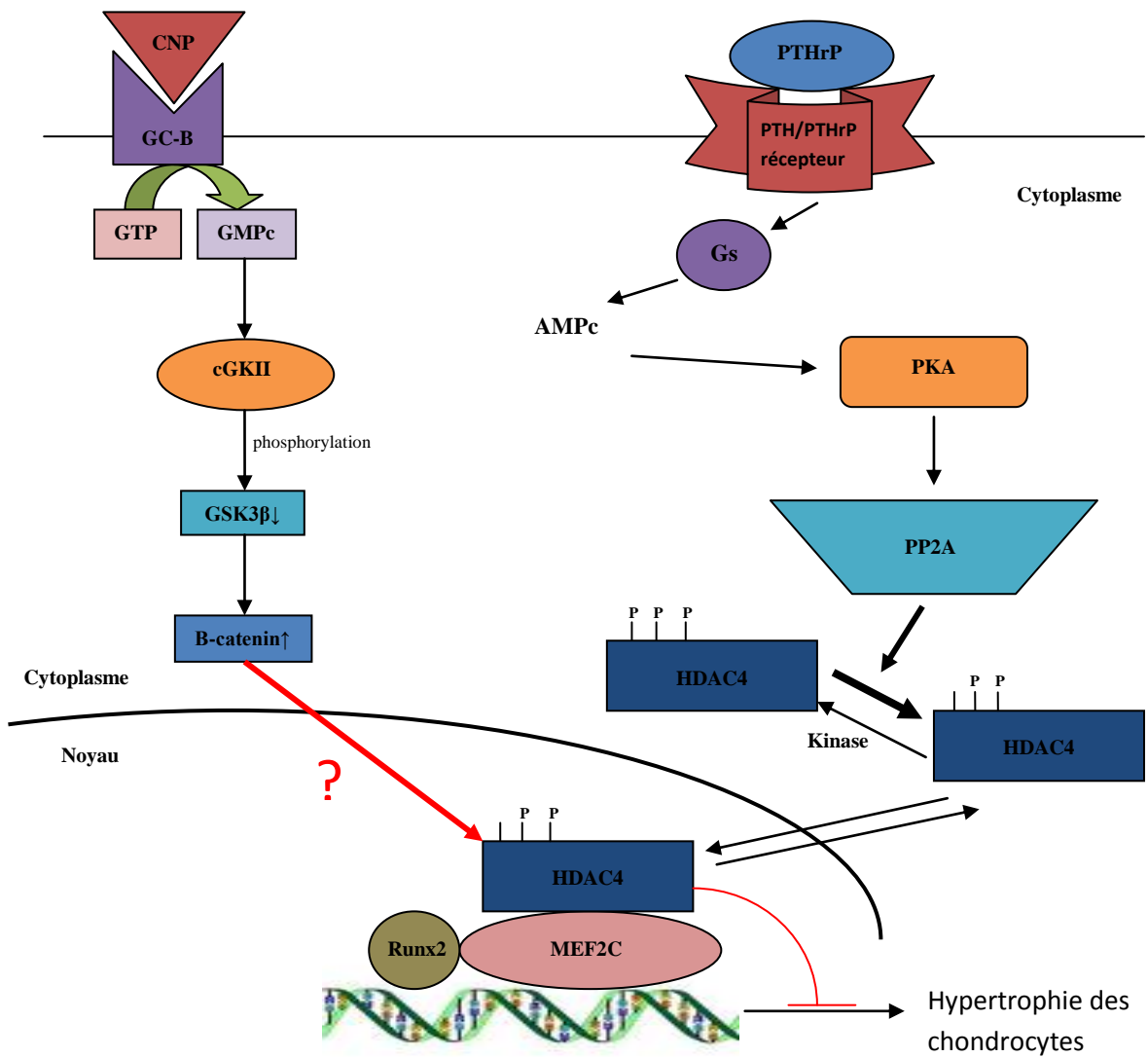
La mère de MC a donc une diminution de l'activité de *HDAC4* sans atteinte du gène *HDAC4*. En revanche le point de cassure de la translocation est à proximité du gène *NPPC* codant pour CNP qui intervient sur la croissance osseuse par ossification endochondrale. MC a de plus une diminution plus importante de l'expression de *HDAC4* que celle attendue.

**Nous émettons l'hypothèse que la voie du système CNP/GC-B vient agir sur l'hypertrophie des chondrocytes via *HDAC4*.**

La mère de MC présenterait une diminution de l'expression de *HDAC4* secondaire à l'absence de la voie passant par la protéine CNP et le GMPc. La diminution moins importante qu'en cas d'haploinsuffisance pourrait alors s'expliquer.

L'expression d'*HDAC4* chez MC plus basse qu'en cas d'haploinsuffisance résulterait d'une part de la perte d'un allèle du gène *HDAC4* secondaire à la délétion 2q37.1, et d'autre part de l'absence de la seconde voie menant à *HDAC4*.

Nous proposons donc le schéma suivant (figure 26):



**Figure 25 : Schéma récapitulant notre hypothèse étiopathogénique. Activation de *HDAC4* par deux voies de signalisation : La voie de PTHrP passant par *Gsα* et AMPc et la voie de CNP passant par GMPc**

# CONCLUSION

---

Notre cas familial d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright (OHA) :

- Nous a conduits à nous interroger sur la conduite à tenir devant ce tableau clinique. En effet, la délétion 2q37 reste une étiologie peu connue de pseudopseudohypoparathyroïdie à l'heure actuelle, et est donc rarement évoquée devant un tableau d'OHA. Elle est facilement identifiable puisqu'elle associe à ce tableau clinique, une absence de résistance hormonale et une activité de la protéine G $\alpha$  normale. Ces constatations nous ont amenés à proposer un arbre décisionnel devant un phénotype d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright conduisant au diagnostic étiologique en fonction des résultats biologiques.
- Nous a amenés à réfléchir sur le mécanisme moléculaire responsable du phénotype d'OHA dans la délétion 2q37 (non élucidé à l'heure actuelle). L'hypothèse d'une interaction entre la voie du CNP et de la PTHrP via *HDAC4* dans le mécanisme de régulation de la croissance osseuse par ossification endochondrale nous semble envisageable. Il serait intéressant de doser l'expression de *NPPC* ou la protéine CNP chez nos deux patients.
- Nous a permis d'établir une collaboration avec une équipe américaine (Pr Sarah Elsea, Richmond, Virginie, USA) pour l'étude de ce cas. En 2010, cette équipe a identifié *HDAC4*, localisé en 2q37, comme gène responsable du phénotype d'OHA (5). A partir des prélèvements sanguins de MC et sa mère envoyés aux USA, ont pu être réalisées d'une part le dosage de l'expression d'*HDAC4* et d'autre part des lignées lymphocytaires qui permettront d'effectuer des études complémentaires en biologie cellulaire et moléculaire.

# ANNEXES

---

## **ANNEXE 1 : Protocole de réalisation d'un caryotype standard**

### ➤ Prélèvement

Un échantillon de sang total est prélevé par ponction veineuse (minimum 1 à 2 ml) au maximum 72 heures avant la mise en culture.

### ➤ Mise en culture

Après avoir agité les tubes de sang pendant 5 à 10 minutes, on ajoute la quantité de sang nécessaire dans chaque tube de milieu de culture (synchro P). Les tubes sont laissés en culture pendant 72h. On leur ajoute 100µl de solution A 8 heures après la mise en culture et 100µl de solution B 17 heures après la solution A. On effectue une phase d'agitation par retournement 48h après la mise en culture.

### ➤ Arrêt

On ajoute un inhibiteur mitotique pour bloquer les cellules en métaphase, soit 1 goutte de démécolcine par tube. On le laisse agir 30 minutes à 37° sur un portoir incliné.

### ➤ Choc

Après avoir centrifugé ce mélange pendant 12 minutes à 1200 tours/min, on aspire le surnageant en laissant 1/2cm au dessus du culot. On ajoute alors une solution de choc, qui crée un choc hypotonique, gonfle les cellules et disperse les chromosomes. Le tube est ensuite incubé à 37° pendant 12 minutes.

### ➤ Préfixation

On ajoute 7 gouttes de fixateur ( $\frac{3}{4}$  méthanol,  $\frac{1}{4}$  acide acétique), on agite par retournements, on laisse au repos 2 minutes puis on centrifuge pendant 16 minutes à 1200 tours/min.

➤ Fixation

On aspire le surnageant en laissant ½ cm au dessus du culot. Puis, après avoir ajouté le fixateur, le tube est placé au réfrigérateur pendant 15min, et enfin est centrifugé 20min à 1200 tours/min. La fixation est répétée trois fois de suite.

➤ Etalement

Le sang est étalé dans un thermotron (enceinte thermostatée à température et hygrométrie constante) à 23°C et sous 47% d'humidité. La suspension cellulaire est tout d'abord diluée avec la solution de fixation. Ensuite, 2 gouttes de cette suspension sont déposées sur une lame, qui est placée au congélateur jusqu'à la dénaturation.

➤ Dénaturation (le lendemain)

On rince la lame dans de l'eau bidistillée pendant 10 secondes avant de la placer dans un bac d'earles pendant 1h05, à l'intérieur d'un bain-marie à 88°. La lame est ensuite rincée à l'eau bidistillée à température ambiante.

➤ Coloration

On trempe la lame dans une solution de coloration (5ml de GIEMSA pour 200ml d'eau) pendant 9 minutes, avant de la rincer à l'eau froide.

➤ Lecture

La lecture est faite par informatique avec le logiciel GENIKON



## **ANNEXE 2 : Protocole de marquage FISH**

### ➤ Déshydratation

La lame de sang étalé est déshydratée par 3 bains d'éthanol de 2 minutes chacun (éthanol 70%, éthanol 85% et éthanol 100%).

### ➤ Dénaturation et hybridation

Une fois sèche, la lame est déposée sur une plaque chauffante à 37°. On applique alors 2.5µL de sonde de marquage (ex : tel 2p, tel 2q) au niveau de la zone d'hybridation de la lame, qui est immédiatement recouverte d'une lamelle de verre scellée avec du « rubber cement ».

**Dénaturation** : La lame est placée sur une plaque chauffante à 73° pendant 3 minutes, tout en restant cachée de la lumière environnante, pour permettre la séparation des 2 brins d'ADN.

**Hybridation** : La lame est alors placée dans une chambre humide à l'intérieur d'un incubateur à 37° pour une durée de 4h minimum. Ceci permet la fixation des sondes de marquage aux zones concernées.

### ➤ Post-hybridation : Lavage des lames

L'hybridation terminée et après avoir ôté le « rubber cement » et la lamelle, la lame est trempée dans un bac de lavage Vysis n°1 dans un bain-marie à 73° pendant 2 minutes.

Après le premier lavage, la lame est directement placée dans la solution de lavage Vysis n°2 (SSC 2X/ NP-40 0.1%) à température ambiante pendant 5 secondes.

La lame est ensuite égouttée et laissée séchée à l'air et à l'obscurité. Ce lavage permet de rincer la sonde de marquage excédentaire et de ne laisser que celle fixée à l'ADN.

➤ Contre-coloration

La lame sèche est déposée sur une plaque chauffante à 37°. On applique 5µl de DAPI II Vysis sur la zone d'hybridation de la lame afin de marquer le reste de l'ADN avec une autre coloration (ici bleue).

Recouvrir la zone avec une lamelle de verre.

➤ Interprétation

La lame est observée au microscope à fluorescence à l'objectif 60x à immersion.

## **ANNEXE 3 : Protocole MLPA**

### ➤ Préparation de l'ADN

L'ADN est extrait à partir d'amniocytes cultivés ou à partir de sang total selon la séquence suivante :

- Lyse des cellules
- Élimination des protéines
- Élimination des autres acides nucléiques (ARN...)
- Concentration de l'ADN par précipitation à l'alcool

On commence en général par une lyse des cellules, consistant en un broyage, suivi d'une extraction par des détergents qui vont disperser les bicouches lipidiques des membranes et dénaturer les protéines, et en particulier celles qui sont associées à l'ADN dans la chromatine. La solution obtenue est en général très visqueuse, car l'ADN ainsi libérée forme de très longs filaments qui s'opposent aux écoulements hydrodynamiques.

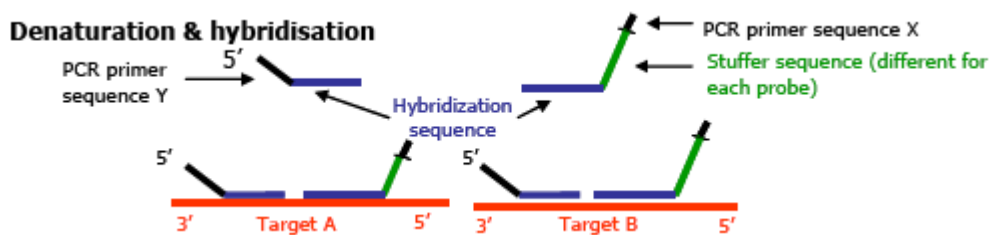
L'étape suivante est la déprotéinisation de la solution qui se fait par une extraction au moyen de solvants organiques, en général du phénol additionné de plus ou moins de chloroforme. Les protéines dénaturées forment un précipité à l'interface phénol-eau, tandis que l'ADN reste en solution dans la phase aqueuse qui est récupérée par décantation ou par centrifugation.

L'ADN est ensuite précipité par addition d'éthanol ou d'isopropanol dans la phase aqueuse, collecté par centrifugation et dissous dans du tampon. Pour éliminer les traces de phénol et d'autres contaminants, on peut enfin pratiquer une dialyse ou une étape de purification par chromatographie.

La concentration sera ajustée à 10 à 20 ng/μl avec du TE (10 mM Tris-HCl pH 8,2 et 1 mM EDTA). La concentration minimale pour réaliser la technique doit être de 10 ng/μl.

### ➤ Technique de MLPA

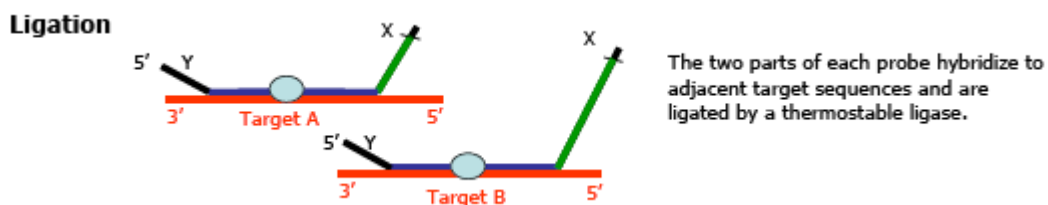
#### ▪ *Etape d'Hybridation*



-Dénaturation de l'ADN à 95°C pendant 5 minutes dans un thermocycler

-Hybridation des sondes sur l'ADN cible à l'aide d'un master mix (tampon de MLPA et mélange de sondes, probemix) à 60°C pendant une nuit dans un thermocycler.

#### ▪ *Etape de Ligation*



Etape de ligation à l'aide du MIX DE TAMPON DE LIGATION (ligase-65 buffer A, tampon de Ligase-65 buffer B, ligase-65).

La ligation a lieu à 54°C dans un thermocycler pendant 15 minutes.

#### ▪ *Etape d'Amplification*

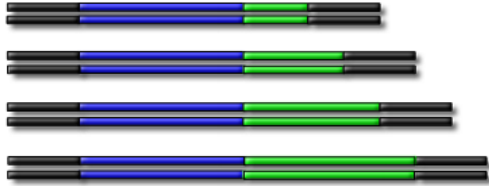
Des amorces universelles sont utilisées pour amplifier les sondes liées. Chaque produit d'amplification a une longueur unique (130 à 480 bp).

## PCR

All probe ligation products are amplified by PCR using only one primer pair.



The amplification product of each probe has a unique length (130-480 nt).



L'amplification des sondes d'ADN hybridés et liés a lieu avec un mix de PCR (SALSA PCR buffer, SALSA PCR-primers, SALSA Enzyme dilution, SALSA polymérase) sur un thermocycler selon la procédure suivante :

- 35 cycles : \* Dénaturation à 95°C pendant 30 secondes
  - \* Hybridation à 60°C pendant 30 secondes
  - \* Elongation à 72°C pendant 60 secondes
- Elongation finale à 72°C pendant 20 minutes
- Fin de la réaction à 4°C pendant ∞

➤ Séparation des produits de PCR par électrophorèse capillaire sur séquenceur

Les séquenceurs disponibles au CHU de Limoges sont des systèmes d'Applied Biosystems (ABI) : ABI-3130XL Genetic Analyser (16 capillaires) et ABI-310 Genetic Analyser (1 capillaire).

Le marquage des amorces du kit est de type SALSA 6-FAM PCR primer-dNTP mix.

▪ *Préparation des produits de PCR*

Les produits de PCR (amplification) sont mélangés à un contrôle interne de taille (ROX-500) et de la formamide désionisée. Les échantillons sont dénaturés.

- *Electrophorèse capillaire sur séquenceur*

- Pour ABI-3130XL Genetic Analyser (16 capillaires)
- Pour ABI-Prism 310 Genetic Analyser (1 capillaire)

Les conditions de l'électrophorèse dépendent du type de séquenceur utilisé.

- Analyse des profils de MLPA

- *Exportation et analyse des données avec « GeneMapper »*

-Exportation des données du séquenceur selon la procédure recommandée par MRC-Holland

-Analyse des données brutes grâce au logiciel « Gene Mapper » disponible au CHU de Limoges

-Exportation des données analysées par « Gene Mapper »

- *Validation analytique : analyse de l'électrophorégramme*

-Vérification de la qualité de l'électrophorèse capillaire en analysant les contrôles de qualité interne de quantité d'ADN (fragments de 64, 72, 76, 82 pb) et de la dénaturation (fragments de 88, 92 et 96 pb).

-Analyse de la hauteur des pics. Chaque pic correspond à un couple de sondes amplifié.

- *Validation biologique : analyse avec excel*

-Normalisation de l'aire et de la hauteur des pics

-Comparaison des hauteurs et des aires de pics des échantillons analysés à des pics contrôles. Des rapports sont établis et la différence relative de la hauteur ou de l'aire des pics suggère des délétions ou amplification de la région cible. Une amplification est révélée par un rapport  $> 1,25$ . Une délétion est suggérée par un rapport  $< 0,7$ .

-Les résultats obtenus sont visualisés sur un graphique excel.

➤ Avantages et inconvénients de la MLPA

▪ *Avantages*

- Analyse de 45 séquences génomiques en une seule réaction
- Nécessite seulement 20 ng d'ADN
- Met en évidence des changements d'un seul nucléotide dans la séquence
- La technique ne nécessite qu'un thermocycler et qu'un séquenceur
- Résultat disponible en 24 heures
- Les réactifs sont stables

▪ *Inconvénients*

- Les résultats dépendent de la qualité des échantillons.
- MLPA ne peut pas détecter les triploidies
- MLPA ne peut pas détecter les translocations équilibrées
- MLPA n'a pas de certificat ISO, ni CE

## **ANNEXE 4 : Protocole CGH**

La CGH est une technique de cytogénétique permettant d'analyser les variations du nombre de copies dans l'ADN.

### ➤ Marquage des sondes

L'ADN du patient étudié et d'un patient sain de même sexe sont extraits puis marqués par des fluorochromes. L'ADN de notre patient est marqué en vert par la fluorescéine et l'ADN du patient sain est marqué en rouge par la rhodamine.

Les sondes sont mélangées ensuite avec de l'ADN cot-1, qui permet de supprimer les séquences répétitives d'ADN, et une polymérase qui permet de produire des fragments de 0.6 à 3kb.

### ➤ Hybridation

Le mélange d'ADN marqué est mis à hybrider sur des métaphases de sujet normal de même sexe. L'ADN marqué en vert et en rouge va alors s'hybrider de façon compétitive avec l'ADN métaphasique :

- Si le nombre de copies est augmenté, la sonde de notre patient s'hybridera préférentiellement et le segment de chromosome apparaîtra en vert.
- Si le nombre de copies est diminué, la sonde du patient sain s'hybridera préférentiellement et le segment de chromosome apparaîtra en rouge.
- Si le nombre de copies n'est pas modifié, les deux sondes s'hybrideront en quantité équivalente et le segment de chromosome apparaîtra en orangé.

### ➤ Détection

La fluorescence est ensuite détectée par un microscope à épifluorescence et quantifiée par analyse d'image quantitative.

Cette technique est capable de détecter des pertes ou des gains du nombre de copie d'ADN au niveau des chromosomes. En 2006, les référentiels indiquaient pour la



sensibilité qu'il fallait des régions de 5 à 10 Mb pour détecter la perte d'une seule copie. En revanche, la détection d'une amplification était possible à partir de 1 Mb.

## **ANNEXE 5 : « CGH array »**

La « CGH array » ou puce d'hybridation génomique comparative est une technique de cytogénétique sur puces permettant d'analyser les variations du nombre de copies dans l'ADN. Cette technique permet une analyse à plus haut débit et à plus grande résolution que la technique d'hybridation génomique comparative.

Dans la « CGH array », les chromosomes en métaphase sont remplacés par des oligonucléotides fixés sur une puce. Ces oligonucléotides sont produits par clonage sur bactéries, par transcription inverse d'ARNm (ADNc) ou par synthèse in situ. Il est ainsi possible de déposer plusieurs milliers de sondes sur une puce, chaque sonde dérivant d'un gène connu du génome.

Les puces permettent la détection des microdélétions ou des amplifications pour des segments d'ADN à partir de 5 à 10 kb.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. **Albright, F; Burnett, CH; Smith, PH; Parson, W.** Pseudo-hypoparathyroidism-An example of "Seabright-Bantam syndrome". *Endocrinology*. 1942, 30, pp. 922-932.
2. **Patten, JL; Johns, DR; Valle, D; Eil, C; Gruppuso, PA; Steele, G; Smallwood, PM; Levine, MA.** Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's Hereditary Osteodystrophy. *NEJM*. 1990, 322, pp. 1412-1419.
3. **Wilson, LC; Leverton, K; Oude Luttikhuis, MEM; Oley, CA; Flint, J; Wolstenholme, J; Duckett, DP; Barrow, MA; Leonard, JV; Read, AP; Trembath, RC.** Brachydactyly and mental retardation: an Albright Hereditary Osteodystrophy-like syndrome localized to 2q37. *Am J Hum Genet*. 1995, 56, pp. 400-407.
4. **Chaabouni, M; Le Merrer, R; Raoul, O; Prieur, M; De Blois, MC ; Philippe, A ; Vekemans, M ; Romana, SP.** Molecular cytogenetic analysis of five 2q37 deletions: refining the brachydactyly candidate region. *Eur J Med Genet*. 2006, 49, pp. 255-263.
5. **Williams, SR; Aldred, MA; Der Kaloustian, VM; Halal, F; Gowans, G; McLeod, DR; Zondag, S; Toriello, HV; Magenis, RE; Elsea, SH.** Haploinsufficiency of HDAC4 causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly Type E, developmental delays, and behavioral problems. *Am J Hum Genet*. 2010, 87, pp. 219-228.
6. **Albright, F; Forbes, AP; Henneman, PH.** Pseudo-pseudo-hypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1952, 65, pp. 337-350.
7. **Fitch, N.** Albright's hereditary osteodystrophy: a review. *Am J Med Genet*. 1982, 11, pp. 11-29.
8. **Wilson, LS; Oude Luttikhuis, MEM; Clayton, PT; Fraser, WD; Trembath, RC.** Parental origin of Galpha gene mutations in Albright's Hereditary Osteodystrophy. *J Med Genet*. 1994, 31, pp. 835-839.
9. **Gorski, JL; Cox, BA; Kyine, M; Uhlmann, W; Glover, TW.** Terminal deletion of the long arm of chromosome 2 in a mildly dysmorphic hypotonic infant with karyotype 46,XY,del(2)(q37). *Am J Med Genet*. 1989, 32, pp. 350-352.
10. **Oley, CA; Wolstenholme, J; Read, AP.** Terminal deletions of 2q - is there a consistent phenotype? *Am J Hum Genet Suppl*. 1992, 51, p. 104.
11. **Phelan, MC; Rogers, RC; Byrd, LK.** Albright hereditary osteodystrophy and del(2)(q37) in two unrelated individuals. *Am J Hum Genet Suppl*. 1993, 53, p. 484.
12. **Phelan, MC; Rogers, RC; Clarkson, KB; Bowyer, FP; Levine, MA; Estabrooks, LL; Severson, MC; Dobyns, WB.** Albright Hereditary Osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. *Am J Med Genet*. 1995, 58, pp. 1-7.

13. **Doco-Fenzy, M.** Délétion 2q37. *orphanet*. [En ligne] août 2008.
14. **Doherty, ES; Solomon, BD; Lachawan, F.** 2q37 deletion syndrome. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/>. [En ligne] 2007.
15. **Falk, RE; Casas, KA.** Chromosome 2q37 deletion:clinical and molecular aspects. *American Journal of Medical Genetics Part C*. 2007, 4, pp. 357-371.
16. **Casas, KA; Mononen, TK; Mikail, CN; Hased, SJ; Li, S; Mulvihill, JJ; Lin, HJ; Falk, RE.** Chromosome 2q terminal deletion:report of 6 new cases and review of phenotype-breakpoint correlations in 66 individuals. *Am J Med Genet Part A*. 2004, 130A, pp. 331-339.
17. **Reddy, KS; Flannery, D; Farrer, RJ.** Microdeletion of chromosome sub-band 2q37.3 in two patients with abnormal situs viscerum. *Am J Med Genet*. 1999, 84, pp. 460-468.
18. **Polityko, A; Maltseva, O; Romyantseva, N; Khurs, O; Seidel, J; Claussen, U; Weise, A; Liehr, T; Starke, H.** Two Further AHO-like syndrome patients with deletion of glypican 1 gene region in 2q37.2-q37.3. *Int J Mol Med*. 2004, 14, pp. 977-979.
19. **Balikova, I; Vermeesch, JR; Fryns, JP; Van Esch, H.** Bronchiectasis and immune deficiency in an adult patient with deletion 2q37 due to an unbalanced translocation t(2;10). *Eur J Med Genet*. 2009, 52, pp. 260-261.
20. **Crowther-Swanepoel, D; Mansouri, M; Enjuanes, A; Vega, A; Smedby, KE; Ruiz-Ponte, C; Juriander, J; Juliusson, G; Montserrat, E; Catovsky, D; Campo, E; Carracedo, A; Rosenquist, R; Houlston, RS.** Verification that common variation at 2q371, 6p253, 11q241, 15q23, and 19q1332 influences chronic lymphocytic leukaemia risk. *Br J Haematol*. 2010, 150, pp. 473-479.
21. **Crowther-Swanepoel, D; Broderick, P; DiBernardo, MC; Dobbins, SE; Torres, M; Mansouri, M; Ruiz-Ponte, C; Enjuanes, A; Rosenquist, R; Carracedo, A; Juriander, J; Campo, E; Juliusson, G; Montserrat, E; Smedby, KE; Dyer, MJ; Matutes, E; Dearden, C; Sunter, NJ; Hall, AG; Mainou-Fowler, T; Jackson, GH; Summerfield, G; Harris, RJ; Pettitt, AR; Allsup, DJ; Bailey, JR; Pratt, G; Pepper, C; Fegan, C; Parker, A; Oscier, D; Allan, JM; Catovsky, D; Houlston, RS.** Common variants at 2q373, 8q2421, 15q213, 16q241 influence chronic lymphocytic leukemia risk. *Nat Genet*. 2010, 42, pp. 263-267.
22. **Aldred, MA; Sanford, ROC; Thomas, NS; Barrow, MA; Wilson, LC; Brueton, LA; Bonaglia, MC; Hennekam, RC; Eng, C; Dennis, NR; Trembath, RC.** Molecular analysis of 20 patients with 2q37.3 monosomy: Definition of minimum deletion intervals for key phenotypes. *J Med Genet*. 2004, 41, pp. 433-439.
23. **Jacquemont, ML; Sanlaville, D; Redon, R; Raoul, O; Cormier-Daire, V; Lyonnet, S; Amiel, J; Le Merrer, M; Heron, D; de Blois, MC; Prieur, M; Vekemans, M; Carter, NP; Munnich, A; Colleaux, L; Philippe, A.** Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet*. 2006, 43, pp. 843-849.

24. **Barbosa-Gonçalves, A; Vendrame-Goloni, CB; Martins, AL; Fett-Conte, AC.** Subtelomeric region of chromosome 2 in patients with autism spectrum disorders. *Genet Mol Res.* 2008, 7, pp. 527-533.
25. **Felder, B; Radlwimmer, B; Benner, A; Mincheva, A; Tödt, G; Beyer, KS; Schuster, C; Bölte, S; Schmötzer, G; Klauck, SM; Poustka, F; Lichter, P; Poustka, A.** FARP2, HDLBP and PASK are downregulated in a patient with autism and 2q37.3 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2009, 149A, pp. 952-959.
26. **Wassink, TH; Piven, J; Vieland, VJ; Jenkins, L; Frantz, R; Bartlett, CW; Goedken, R; Childress, D; Spence, MA; Smith, M; Sheffield, VC.** Evaluation of the chromosome 2q37.3 gene CENTG2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2005, 136B, pp. 36-44.
27. **Devillard, F; Guinchat, V; Moreno-De-Luca, D; Tabet, AC; Gruchy, N; Guillem, P; Nguyen Morel, MA; Leporrier, N; Leboyer, M; Jouk, PS; Lespinasse, J; Betancur, C.** Paracentric inversion of chromosome 2 associated with cryptic duplication of 2q14 and deletion of 2q37 in a patient with autism. *Am J Med Genet Part A.* 2010, 152A, pp. 2346-2354.
28. **Ghaziuddin, M; Burmeister, M.** Deletion of chromosome 2q37 and autism: A distinct subtype? *J Autism Dev Disord.* 1999, 29, pp. 259-263.
29. **Lacbawan, F; Jones, M; Dutra, A; Rodriguez, V; Chandrasekharappa, S; Doherty, ES.** Chromosome 2q37 deletion syndrome: defining clinical features. 11 octobre 2006. American Society of Human Genetics 56th Annual Meeting.
30. **Galasso, C; Lo-Castro, A; Lalli, C; Nardone, AM; Gullotta, F; Curatolo, P.** Deletion 2q37: an identifiable clinical syndrome with mental retardation and autism. *J Child Neurol.* 2008, 23, pp. 802-806.
31. **Wenger, SL; Boone, LY; Surti, U; Steele, MW.** Terminal 2q deletion-a recognizable syndrome. *Clin Genet.* 1997, 51, p. 290.
32. **Masumoto, K; Suita, S; Taguchi, R.** Oesophageal atresia with a terminal deletion of chromosome 2q37.1. *Clin Dysmorphol.* 2006, 15, pp. 213-216.
33. **Leyva-Vega, M; Gerfen, J; Thiel, BD; Jurkiewicz, D; Rand, EB; Pawlowska, D; Russo, P; Gai, X; Krantz, ID; Kamath, BM; Hakonarson, H; Haber, BA; Spinner, NB.** Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet Part A.* 2010, 152A, pp. 886-895.
34. **Drake, KM; Ruteshouser, EC; Natrajan, R; Harbor, P; Wegert, J; Gessier, M; Pritchard-Jones, K; Grundy, P; Dome, J; Huff, V; Jones, C; Aldred, MA.** Loss of heterozygosity at 2q37 in sporadic Wilms tumor: a putative role for miR-562. *Clin Cancer Res.* 2009, 15, pp. 5985-5992.

35. **Scott, RH; Stiller, CA; Walker, L; Rahman, N.** Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet.* 2006, 43, pp. 705-715.
36. **Conrad, B; Dewald, G; Christensen, E; Lopez, M; Higgins, J; Pierpont, ME.** Clinical phenotype associated with terminal 2q37 deletion. *Clin Genet.* 1995, 48, pp. 134-139.
37. **Viot-Szoboszlai, G; Amiel, J; Doz, F; Prieur, M; Couturier, J.** Wilm's tumor and gonadal dysgenesis in a child with the 2q37.1 deletion syndrome. *Clin Genet.* 1998, 53, pp. 278-280.
38. **Lehman, NL; Zaleski, DH; Sanger, WG; Adickes, ED.** Holoprosencephaly associated with an apparent isolated 2q37.1->2q37.3 deletion. *Am J Med Genet.* 2001, 100, pp. 179-181.
39. **Chassaing, N; De Mas, P; Tauber, M; Vincent, MC; Julia, S; Bourrouillou, G; Calvas, P; Bieth, E.** Molecular characterization of a cryptic 2q37 deletion in a patient with Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Am J Med Genet Part A.* 2004, 128A, pp. 410-413.
40. **Syrrou, M; Keymolen, K; Devriendt, K; Holvoet, M; Thoelen, R; Verhofstadt, K; Fryns, JP.** Glypican 1 gene: good candidate for brachydactyly type E. *Am J Med Genet.* 2002, 108, pp. 310-314.
41. **Fernandez-Rebollo, E; Perez, O; Martinez-Bouzas, C; Cotarelo-Perez, MC; Garin, I; Ruibal, JL; Perez-Nanclares, G; Castano, L; de Nanclares, GP.** Two cases of deletion 2q37 associated with segregation of an unbalanced translocation 2;21: choanal atresia leading to misdiagnosis of CHARGE syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009, 160, pp. 711-717.
42. **Power, MM; James, RS; Barber, JC; Fisher, AM; Wood, PJ; Leatherdale, BA; Flanagan, DE; Hatchwell, E.** RDCI, the vasoactive intestinal peptide receptor: a candidate gene for the features of Albright Hereditary Osteodystrophy associated with deletion of 2q37. *J Med Genet.* 1997, 34, pp. 287-290.
43. **Macina, RA; Negorev, DG; Spais, C; Ruthig, LA; Hu, XL; .** Sequence organization of the human chromosome 2q telomere. *Hum Mol Genet.* 1994, 3, pp. 1847-1853.
44. **Knight, SJL; Flint, J.** Perfect endings: A review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet.* 2000, 37, pp. 401-409.
45. **Fan, YS; Zhang, Y; Speevak, M; Farrell, S; Jung, JH; Siu, VM.** Detection of submicroscopic aberrations in patients with unexplained mental retardation by fluorescence in situ hybridization using multiple subtelomeric probes. *Genet Med.* 2001, 3, pp. 416-421.
46. **Van Karnebeek, CD; Koevoets, C; Sluijter, S; Bijlsma, EK; Smeets, DF; Redeker, EJ; Hennekam, RC; Hoovers, JM.** Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation unknown aetiology: The Amsterdam experience. *J Med Genet.* 2002, 39, pp. 546-553.

47. **Jalal, SM; Harwood, AR; Sekhon, GS; Pham Lorentz, C; Ketterling, RP; Babovic-Vuksanovic, D; Meyer, RG; Ensenauer, R; Anderson, MH Jr; Michels, VV.** Utility of subtelomeric fluorescent DNA probes for detection of chromosome anomalies in 425 patients. *Genet Med.* 2003, 5, pp. 28-34.
48. **Vera-Carbonell, A; López-Expósito, I; Bafalliu, JA; Ballesta-Martínez, M; Glóver, G; Llópis, C; Moya-Quiles, R; Suela, J; Fernández, A; Guillén-Navarro, E .** Molecular characterization of a new patient with a non-recurrent Inv Dup Del 2q and review of the mechanisms for this rearrangement. *Am J Med Genet Part A.* 2010, 152A, pp. 2670-2680.
49. **Ballif, BC; Kashork, CD; Shaffer, LG.** The promise and pitfalls of telomere region-specific probes. *Am J Hum Genet.* 2000, 67, pp. 1356-1359.
50. **Sogaard, M; Tümer, Z; Hjalgrim, H; Hahnemann, J; Friis, B; Ledaal, P; Pedersen, VF; Baekgaard, P; Tommerup, N; Cingöz, S; Duno, M; Brondum-Nielsen, K.** Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter, and 9qter. *BMC Med Genet.* 2005, 6, p. 21.
51. **Bonaglia, MC; Giorda, R; Poggi, G; Raggi, ME; Rossi, E; Baroncini, A; Giglio, S; Borgatti, R; Zuffardi, O.** Inverted duplications are recurrent rearrangements always associated with a distal deletion: description of a new case involving 2q. *Eur J Hum Genet.* 2000, 8, pp. 597-603.
52. **Giardino, D; Finelli, P; Gottardi, G; De Canal, G; Della Monica, M; Lonardo, F; Scarano, G; Larizza, L.** Narrowing the candidate region of Albright Hereditary Osteodystrophy-Like syndrome by deletion mapping in a patient with an unbalanced cryptic translocation t(2;6)(q37.3;q26). *Am J Med Genet.* 2003, 122A, pp. 261-265.
53. **Shrimpton, AE; Braddock, BR; Thomson, LL; Stein, CK; Hoo, JJ.** Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Clin Genet.* 2004, 66, pp. 537-544.
54. **Davids, MS; Crawford, E; Weremowicz, S; Morton, CC; Copeland, NG; Gilbert, DJ; Jenkins, NA; Phelan, MC; Comb, MJ; Melnick, MB.** STK25 is a candidate gene for pseudopseudohypoparathyroidism. *Genomics.* 2001, 1-2, pp. 2-4.
55. **Williams, SR; Girirajan, S; Tegay, D; Nowak, N; Hatchwell, E; Elsea, SH .** Array comparative genomic hybridisation of 52 subjects with a Smith-Magenis like phenotype: Identification of dosage sensitive loci also associated with schizophrenia, autism, and developmental delay. *J. Med. Genet.* 2009, 47, pp. 223-229.
56. **Shao, Y; Raiford, KL; Wolpert, CM; Cope, HA; Ravan, SA; Ashley-Koch, AA; Abramson, RK; Wright, HH; DeLong, RG; Gilbert, JR; Cuccaro, ML; Pericak-Vance, MA.** Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet.* 2002, 70, pp. 1058-1061.

57. **Guo, YF; Shen, H; Liu, YJ; Wang, W; Xiong, DH; Xiao, P; Liu, YZ; Zhao, LJ; Recker, RR; Deng, HW.** Assessment of genetic linkage and parent-of-origin effects on obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, pp. 4001-4005.
58. **Thompson, DA, McHenry, CL; Li, Y; Richards, JE; Othman, MI; Schwinger, E; Vollrath, D; Jacobson, SG; Gal, A .** Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2, with homoallelism for mutations in RPE65 or MERTK, respectively. *Am J Hum Genet.* 2002, 70, pp. 224-229.
59. **Schinzel, A.** Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. *New York:Walter de Gruyter.* 2nd edition, 2001, p. 114.
60. **Roux, S; Orcel, P.** Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. <http://www.em-consulte.com/>. [En ligne] 1998.
61. **Lienhardt-Roussie, A; Linglart, A.** *Traité d'endocrinologie.* Paris : flammariion, 2007. pp. 506-515.
62. Brachydactylie type E. <http://www.orpha.net>. [En ligne] 2010.
63. **Temtamy, SA; Aglan, MS.** Brachydactyly. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2008, 3, p. 15.
64. **Merzoug, V; Hamidou, A; Garabedian, M; Adamsbaum, C; Kalifa, G.** les anomalies radiologiques de la pseudohypoparathyroïdie: importance diagnostique. *Journal de radiologie.* 1999, 3, p. 285.
65. Acrodysostose. <http://www.orpha.net>. [En ligne] 2005.
66. **Ravnan, JB; Tepperberg, JH; Papenhausen, P; Lamb, AN; Hedrick, J; Eash, D; Ledbetter, DH; Martin, CL.** Subtelomere FISH analysis of 11688 cases: An evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet.* 2006, 43, pp. 478-489.
67. **Wiktor, A; Feldman, GL; Bawle, EV; Czarnecki, P; Conard, JV; Van Dycke, DL.** Deletion of 2q37 and duplication of 10q24: two cases in the same family and review of the literature. *Ann Genet.* 2001, 44, pp. 129-134.
68. **Kitsiou-Tzeli, S; Sismani, C; Ioannides, M; Bashiardes, S; Ketoni, A; Touliatou, V; Kolialexi, A; Mavrou, A; Kanavakis, E; Patsalis, PC.** Array-CGH analysis and clinical description of 2q37.3 de novo subtelomeric deletion. *Eur J Med Genet.* 2007, 50, pp. 73-78.
69. **Chen, CP; Lin, SP; Chern, SR; Tsai, FJ; Wu, PC; Lee, CC; Chen, LF; Lee, MS; Wang, W.** Deletion 2q37.3-->qter and duplication 15q24.3-->qter characterized by array CGH in a girl with epilepsy and dysmorphic features. *Genetic Counseling.* 2010, 2, pp. 263-267.
70. **Bijlsma, EK; Aalfs, CM; Sluijter, S; Oude Luttikhuis, ME; Trembath, RC; Hoovers, JM; Hennekam, RC.** Familial cryptic translocation between chromosomes 2qter



and 8qter: further delineation of the Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *J Med Genet.* 1999, 36, pp. 604-609.

71. **Bartholdi, D; Toelle, SP; Steiner, B; Boltshauser, E; Schinzel, A; Riegel, M.** Blepharophimosis and mental retardation (BMR) phenotypes caused by chromosomal rearrangements: Description in a boy with partial trisomy 10q and monosomy 4q and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2008, 51, pp. 113-123.

72. **Devriendt, K; Matthijs, G; Holvoet, M; Schoenmakers, E; Fryns, JP.** Triplication of distal chromosome 10q. *J Med Genet.* 1999, 36, pp. 242-245.

73. **Conte, RA, Pitter, JH; Verma, RS.** Molecular characterization of trisomic segment 3p24.1-->3pter: a case with review of the literature. *Clin Genet.* 1995, 48, pp. 49-53.

74. **Kurtzman, DN; Van Dyke, DL; Rich, CA; Weiss, L.** Duplication 3p21----3pter and cyclopia. *Am J Med Genet.* 1987, 27, pp. 33-37.

75. **Chen, CP; Wang, TH; Lin, CC; Tsai, FJ; Hsieh, LJ; Wang, W.** Prenatal diagnosis of partial trisomy 3p (3p21-->pter) and partial monosomy 11q (11q23-->qter) associated with abnormal sonographic findings of holoprosencephaly, orofacial clefts, pyelectasis and a unilateral duplex renal system. *J Formos med Assoc.* 2008, 10, pp. 822-826.

76. **Buchinger, G, Wettstein, A; Metze, H.** Familial chromosome translocation t(3;18)(p21;p11). *J Med Genet.* 1981, 18, pp. 119-23.

77. **Martin, NJ; Steinberg, BG.** The dup(3p)(p25-pter) syndrome: a case with holoprosencephaly. *Am J Med Genet.* 1983, 14, pp. 767-72.

78. **Chen, CP; Devriendt, K; Lee, CC; Chen, WL; Wang, W; Wang, TY.** Prenatal diagnosis of partial trisomy 3p (3p23-->pter) and monosomy 7q (7q36-->qter) in a fetus with microcephaly, alobar holoprosencephaly and cyclopia. *Prenat Diagn.* 1999, 19, pp. 986-9.

79. **Gimelli, G; Cuoco, C; Lituania, M; Cordone, M; Arico, M; Bianchi, E; Maraschio, P; Zuffardi, O.** Dup(3)(p2-pter) in two families, including one infant with cyclopia. *Am J Med Genet.* 1985, 20, pp. 341-8.

80. **Charrow, J, Cohen, MM Meeker, D.** Duplication 3p syndrome: report of a new case and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1981, 8, pp. 431-436.

81. **Vega, RB; Matsuda, K; Oh, J; Barbosa, AC; Yang, X; Meadows, E; McAnally, J; Pomajzl, C; Shelton, JM; Richardson, JA; Karsenty, G; Olson, EN.** Histone deacetylase controls chondrocyte hypertrophy during skeletogenesis. *Cell.* 2004, pp. 555-566.

82. **Kozhemyakina, E; Cohen, T; Yao, TP; Lassar, AB.** Parathyroid Hormone-related peptide represses chondrocyte hypertrophy through a protein phosphatase 2A/histone deacetylase 4/MEF2 pathway. *Mol Cell Biol.* 2009, 21, pp. 5751-5762.

83. **Arnold, MA; Kim, Y; Czubyrt, MP; Phan, D; McAnally, J; Qi, X; Shelton, JM; Richardson, JA; Bassel-Duby, R; Olson, EN.** MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development. *Developmental Cell*. 2007, 12, pp. 377-389.
84. **Sebold, CD; Romie, S; Szymanska, J; Torres-Martinez, W; Thurston, V; Muesing, C; Vance, GH.** Partial trisomy 2q: report of a patient with dup(2)(q33.1q35). *Am J Med Genet Part A*. 2005, 134A, pp. 80-83.
85. **Bocciardi, R; Giorda, R; Buttgereit, J; Gimelli, S; Divizia, MT; Beri, S; Garofalo, S; Tavella, S; Lerone, M; Zuffarti, O; Bader, M; Ravazzolo, R; Gimelli, G.** Overexpression of the C-type natriuretic peptide (CNP) is associated with overgrowth and bone anomalies in an individual with balanced t(2;7) translocation. *Human Mutation*. 2007, 28, pp. 724-731.
86. **Moncla, A; Missirian, C; Cacciagli, P; Balzamo, E; Legeai-Mallet, L; Jouve, JL; Chabrol, B; Le Merrer, M; Plessis, G; Villard, L; Philip, N.** A cluster of translocation breakpoints in 2q37 is associated with overexpression of NPPC in patients with a similar overgrowth phenotype. *Human mutation*. 2007, 28, pp. 1183-1188.
87. **Yasoda, A; Nakao, K.** Translational research of C-type natriuretic peptide (CNP) into skeletal dysplasias. *Endocr JI*. 2010, 57, pp. 659-666.
88. **Chusho, H; Tamura, N; Ogawa, Y; Yasoda, A; Suda, M; Miyazawa, T; Nakamura, K; Nakao, K; Kurihara, T; Komatsu, Y; Itoh, H; Tanaka, K; Saito, Y; Katsuki, M; Nakao, K.** Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001, 98, pp. 4016-4021.
89. **Yasoda, A; Komatsu, Y; Chusho, H; Miyazawa, T; Ozasa, A; Miura, M; Kurihara, T; Rogi, T; Tanaka, S; Suda, M; Tamura, N; Ogawa, Y; Nakao, K.** Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med*. 2004, 10, pp. 80-86.
90. **Miyazawa, T; Ogawa, Y; Chusho, H; Yasoda, A; Tamura, N; Komatsu, Y; Pfeifer, A; Hofmann, F; Nakao, K.** Cyclic GMP-dependent protein kinase II plays a critical role in C-type natriuretic peptide-mediated endochondral ossification. *Endocrinology*. 2002, 143, pp. 3604-3610.
91. **Estrade, K; Krawczak, M; Schreiber, S; Van Duijn, K; Stolk, L; Van Muers, JBJ; Liu, F; Penninx, BWJH; Smit, JH; Vogelzangs, N; Hottenga, JJ.** A genome-wide association study of northwestern Europeans involves the C-type natriuretic peptide signaling pathway in the etiology of human height variation. *Hum Mol Genet*. 2009, 18, pp. 3516-3524.
92. **Linglart, A.** Syndromes de résistance à la PTH. *DIU endocrinologie pédiatrique*. 2008.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	7
SOMMAIRE .....	15
INTRODUCTION .....	18
I- GENERALITES CONCERNANT LA DELETION 2q37 .....	19
A. HISTORIQUE.....	19
1. LE PHENOTYPE D’OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D’ALBRIGHT ..	19
2. LA DELETION 2q37 .....	20
B. PRESENTATION CLINIQUE DE LA DELETION 2q37.....	21
1. PHENOTYPE CLINIQUE .....	21
OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D’ALBRIGHT.....	21
DYSMORPHIE FACIALE .....	22
AUTRES SIGNES CLINIQUES DE LA DELETION 2q37 .....	23
EVENTUELLES PATHOLOGIES ASSOCIEES .....	24
2. PHENOTYPE NEURODEVELOPPEMENTAL .....	24
3. MALFORMATIONS .....	25
MALFORMATIONS CARDIAQUES .....	26
MALFORMATIONS GASTRO-INTESTINALES ET RENALES .....	26
MALFORMATIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC) .....	28
AUTRES MALFORMATIONS.....	28
C. ASPECT BIOLOGIQUE DE LA DELETION 2q37.....	29
D. ASPECTS CHROMOSOMIQUES ET MOLECULAIRES DE LA DELETION 2q37.....	29
1. ANALYSES CHROMOSOMIQUES .....	29
2. ANALYSES MOLECULAIRES .....	32
GENES EN 2q37 CANDIDATS POUR LE PHENOTYPE D’OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D’ALBRIGHT .....	32
GENES EN 2q37 CANDIDATS POUR LE COMPORTEMENT AUTISTIQUE-EPILEPSIE ..	33
E. ORIGINE PARENTALE DE LA DELETION 2q37.....	35
F. PRISE EN CHARGE DE LA DELETION 2q37 .....	35
G. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA DELETION 2q37 .....	36
1. MUTATION DU GENE <i>GNAS1</i> .....	36

PSEUDOHYPOPARATHYROÏDIE DE TYPE 1a PAR MUTATION DU GENE <i>GNAS1</i> D'ORIGINE MATERNELLE.....	38
PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYROÏDIE PAR MUTATION DU GENE <i>GNAS1</i> D'ORIGINE PATERNELLE .....	39
2. BRACHYDACTYLIE DE TYPE E.....	40
3. ACRODYSOSTOSE.....	41
4. AUTRES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	41
II- CAS CLINIQUE.....	43
A. DESCRIPTION CLINIQUE ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES STANDARDS.....	43
1. L'ENFANT MC .....	43
2. LA MERE DE MC .....	49
B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES GENETIQUES .....	51
III- DISCUSSION.....	64
A. AU NIVEAU CLINIQUE.....	64
1. ARBRE DECISIONNEL DEVANT UN TABLEAU D'OHA .....	64
2. COMPARAISON DE MC AUX CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE..	66
3. SIGNES CLINIQUES ET POINTS DE CASSURE.....	67
B. GENETIQUE ET HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE AU NIVEAU CELLULAIRE.....	70
1. IMPLICATION DE <i>HDAC4</i> .....	70
2. <i>HDAC4</i> ET <i>NPPC</i> .....	73
3. HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE AU NIVEAU CELLULAIRE.....	76
CONCLUSION.....	78
ANNEXES .....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	91

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

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

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

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

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

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



## **PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYROIDIE ET REGION CHROMOSOMIQUE 2q37 : A PROPOS D'UN CAS FAMILIAL**

**Introduction :** Le phénotype d'Ostéodystrophie Héréditaire d'Albright (OHA) est présent dans la pseudohypoparathyroïdie de type 1a (PHP1a) et la pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP). Dans la majorité des cas de PHP1a et de PPHP, les patients atteints présentent une mutation du gène *GNAS1*. Cependant, dans certains cas, les patients présentant une PPHP n'ont pas d'anomalie du gène *GNAS1* mais une délétion 2q37.

**Patients et méthode :** Nous rapportons un cas familial d'OHA. La mère est porteuse d'une translocation réciproque équilibrée (2;10). Le fils présente la même translocation réciproque mais déséquilibrée, responsable d'une monosomie partielle 2q et d'une trisomie partielle 10q. Nous avons tenté de localiser le point de cassure en 2q afin d'identifier le gène pouvant être responsable du phénotype d'OHA.

**Résultats :** La CGH-array a identifié le point de cassure de la translocation en 2q37.1 sur le gène *DIS3L2*. Ce gène est à proximité du gène *NPPC* qui code pour la protéine CNP impliquée dans l'ossification endochondrale. En 2010, Williams et al. ont identifié le gène *HDAC4*, localisé en 2q37.3, comme responsable du phénotype d'OHA. *HDAC4* a un rôle régulateur sur la croissance osseuse en inhibant l'hypertrophie des chondrocytes. Cependant l'expression du gène *HDAC4* est effondrée chez MC (20 %) et abaissée chez la mère de MC (65 %).

**Conclusion :** Nous émettons l'hypothèse d'une interaction entre la voie du CNP et de PTHrP via *HDAC4* dans le mécanisme de régulation de l'ossification endochondrale. Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer cette éventuelle convergence de deux voies métaboliques sur le gène *HDAC4*.

**Mots-clés :** Pseudopseudohypoparathyroïdie, 2q37, Ostéodystrophie Héréditaire d'Albright, *HDAC4*, *NPPC*, CNP

## **PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYROIDISM AND CHROMOSOME REGION 2q37: ABOUT A FAMILIAL CASE**

**Introduction:** AHO phenotype is present in pseudohypoparathyroidism 1a (PHP 1a) and pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP). In most of the cases of PHP 1a and PPHP, patients have a gene *GNAS1* mutation. However, some have PPHP without gene *GNAS1* mutation but are carrier of a 2q37 deletion.

**Patients and method:** We report on one familial case of AHO phenotype. The mother is carrier of a balanced translocation (2;10). The son has the same translocation but unbalanced that led to monosomy for the distal 2q and trisomy for the distal 10q. We tried to locate the breakpoint in 2q to identify the gene eventually involved in AHO phenotype.

**Results:** CGH-array identified the breakpoint in 2q37.1 on the gene *DIS3L2*. This gene is located in the proximity of the *NPPC* gene who is coding for CNP protein that regulates endochondrale bone growth. In 2010, Williams et al. identified the gene *HDAC4*, located in 2q37.3, as causative of AHO phenotype. *HDAC4* regulates bone growth by inhibiting chondrocytes hypertrophy. However, MC's gene *HDAC4* expression is severely reduced (20 %) and so his mother's expression but less (65 %).

**Conclusion:** We hypothesize an interaction between the pathways of the CNP and of the PTHrP via *HDAC4* in the endochondral bone growth regulation. Additional works would be necessary to study the eventual convergence of these two metabolic pathways on *HDAC4* gene.

**Keywords:** Pseudopseudohypoparathyroidism, 2q37, Albright Hereditary Osteodystrophy, *HDAC4*, *NPPC*, CNP

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE  
2, RUE DU Dr MARCLAND  
87025 LIMOGES CEDEX