



**HAL**  
open science

# Les pseudohypoparathyroïdies de type Ib : étude de la distribution des anomalies génétiques et revue de la littérature

Jérémy Danguy

► **To cite this version:**

Jérémy Danguy. Les pseudohypoparathyroïdies de type Ib : étude de la distribution des anomalies génétiques et revue de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03610838

**HAL Id: dumas-03610838**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03610838v1>

Submitted on 16 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE**

**(Spécialité DES Biologie Médicale)**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Les pseudohypoparathyroïdies de type Ib : étude de la distribution des anomalies génétiques et revue de la littérature**

**Présentée par  
Jérémy DANGUY**

**Soutenue publiquement le 22/09/2021**

**devant le jury composé de**

Monsieur Michel BOULOUARD	Professeur des universités et praticien hospitalier/ PFRS Caen	Président du jury
Monsieur Stéphane ALLOUCHE	Professeur des universités et praticien hospitalier / CHU Caen	Examineur
Monsieur Arnaud MOLIN	Maître de conférences des universités et praticien hospitalier / CHU Caen	Examineur
Monsieur Nicolas RICHARD	Praticien hospitalier / CHU Caen	Examineur

**Thèse dirigée par le Dr Nicolas RICHARD**

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique

<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier) .....	Pharmacie clinique
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>SEGONZAC Virginie</b> .....	Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse, Nicolas RICHARD, sans qui je n'aurais jamais pu me lancer dans cette aventure. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta confiance.

Ensuite, je remercie le président de mon jury, le professeur Michel BOULOUARD d'avoir immédiatement accepté de juger cette thèse.

Je remercie également le professeur Stéphane ALLOUCHE, membre de mon jury, mais aussi coordinateur du DES de biologie médicale. Merci pour ton implication dans notre cursus, nos thèses et nos mémoires de DES.

Merci aussi au docteur Arnaud MOLIN, dernier membre de mon jury de thèse, qui a tout de suite accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie ensuite tous les techniciens de laboratoire, tous les biologistes, toutes les aides de laboratoires, toutes les secrétaires et tous les cadres de santé du CHU de Caen pour leur soutien et leur gentillesse tout au long de mon internat.

Je remercie également grandement toute l'équipe du laboratoire de biologie du CHPC de Cherbourg et notamment tous les biologistes, les techniciens, les secrétaires et les aides de laboratoires. Merci beaucoup Gonzag, Josette et Pascale pour toutes ces balades sur le port et pour toutes ces visites du sous-marin. Merci beaucoup Béa pour toutes tes petites friandises et tes accès de folie qui m'ont valu quelques fous rires. Merci beaucoup à Manon et Géraldine pour m'avoir tant appris en hématologie et remis à niveau en bactériologie. Merci à Jeanine pour son accueil chaleureuse et sa gentillesse. Et enfin, merci beaucoup à toute l'équipe pour sa bonne humeur et son accueil formidable. J'ai beaucoup appris, j'ai pu grandement avancer ma thèse, et finalement, j'ai passé l'un de mes meilleurs semestres à vos côtés.

Un grand merci à tous mes co-internes et notamment à Claire et Pauline pour leur gentillesse et leur amitié. Merci aussi à Konstantin, Jérémy, Baptiste et Romain pour leur soutien durant le DIU d'hématologie-biologique du grand ouest. Merci également à Clémentine, notamment pour avoir laissé sa chatte Maya à la maison durant 2 étés. Elle était adorable.

Merci beaucoup à tous mes amis et notamment à Luca et Ali que je considère comme les meilleurs. Même si l'on ne s'appelle pas souvent, vous serez toujours les bienvenus à la maison. Merci aussi à Cécile, j'espère que l'on pourra se revoir bientôt.

Je tiens aussi à remercier ma famille. Merci à mon père Bruno, ma belle-mère Pierrette, ma mère Catherine et mon beau-père Bernard pour m'avoir toujours soutenu et aidé, peu importe les circonstances. Merci à ma sœur Jessica, à mon frère Nicolas, à mon petit neveu Lucas, ma petite nièce Maélia ainsi qu'à mon beau-frère Ludovic pour leur soutien. Et surtout merci pour toutes ces belles vacances pluvieuses que j'ai pu passer dans le sud grâce à vous. Merci à ma grand-mère Christiane que j'embrasse très fort et qui, je l'espère, sera fière de moi. Merci à mes très (voir trop) nombreux cousins et cousines, oncles et tantes et petits cousins et petites cousines. Même si l'on ne se voit pas souvent, je suis toujours bien accueilli en venant chez vous (et l'inverse est vrai aussi !).

Merci également à ma belle-famille. Merci à mon beau-père Pascal et à ma belle-mère Evelyne pour leur soutien, leur gentillesse et leur disponibilité. Merci à ma belle-sœur Héliçiane pour sa gentillesse et son soutien malgré ses épreuves. Et merci à mon beau-frère Cadwal, ce fameux plaisantin qui m'a souvent beaucoup fait rire.

Enfin, je remercie énormément ma chérie Loreen sans qui je n'aurai sûrement pas eu la force ni le courage d'arriver au bout de cette thèse. Merci à toi pour ton amour, ta gentillesse et pour ses 5 années de pur bonheur passées à tes côtés. Merci aussi pour cette année autour du monde à venir. Malgré la crise, nous partons, et les souvenirs que l'on se fera seront sûrement les meilleurs.

# SOMMAIRE

Liste des abréviations .....	10
Liste des Figures et Tableaux .....	13
Préambule .....	16
I. Structure de l'ADN.....	16
a. La double hélice .....	16
b. Les chromosomes .....	17
II. De l'ADN à la protéine .....	18
a. Le code génétique.....	18
b. Architecture de l'ADN .....	19
c. Transcription et traduction .....	20
III. Régulation de l'information génétique .....	22
a. L'épigénétique .....	22
b. L'empreinte parentale .....	22
IV. Variations : polymorphismes et mutations .....	23
a. Différents types de variations.....	23
b. Classification des variations.....	25
c. Conséquences des mutations .....	25
V. Transmission de l'ADN et génétique Mendélienne.....	26
a. La génétique Mendélienne .....	26
b. Transmission héréditaire de l'ADN .....	26
Introduction.....	28
I. Métabolisme phosphocalcique .....	28
a. Homéostasie du calcium .....	28
b. Homéostasie du phosphate .....	29
c. Le récepteur sensible au calcium (CaSR) .....	29

d.	La parathormone et son récepteur PTH1R .....	30
e.	La vitamine D.....	31
f.	Le fibroblast growth factor 23 (FGF23) .....	33
g.	Résumé du métabolisme phosphocalcique.....	33
II.	Les protéines G et leurs récepteurs.....	35
a.	Un peu d'histoire .....	35
b.	Les récepteurs couplés à une protéine G .....	35
c.	Les protéines G .....	36
d.	La sous-unité $G\alpha_s$ .....	37
III.	Locus <i>GNAS</i> .....	38
a.	Structure et organisation .....	38
b.	Fonctions du locus <i>GNAS</i> .....	40
c.	Régulation du locus <i>GNAS</i> .....	40
d.	Locus <i>GNAS</i> et pathologies associées.....	42
IV.	La pseudohypoparathyroïdie de type Ib .....	45
a.	Les différentes formes de pseudohypoparathyroïdies.....	45
b.	Phénotype clinique .....	48
c.	Anomalies génétiques.....	48
d.	Diagnostic.....	53
e.	Traitements et suivi des patients.....	57
V.	Objectif .....	58
	Matériel et méthode .....	59
I.	Recherches sur Pubmed.....	59
II.	Publications et cohortes .....	59
III.	Patients et biais de répétition .....	62
IV.	Statistiques .....	63
	Résultats.....	64

I.	Épidémiologie des phénotypes cliniques.....	64
a.	Résistance à la TSH.....	64
b.	Ostéodystrophie héréditaire d'Albright.....	64
c.	Résistances à la TSH et AHO .....	64
d.	Autres résistances hormonales.....	65
II.	Profils de méthylation .....	66
a.	Profils généraux .....	66
b.	Profils détaillés.....	66
III.	Anomalies génétiques .....	69
a.	Épidémiologie .....	69
b.	Corrélation entre génétique et profils de méthylation .....	70
c.	Corrélation entre génétique et phénotypes cliniques.....	72
d.	Cas particuliers.....	72
IV.	Âge au diagnostic.....	74
a.	Phénotypes cliniques et âge au diagnostic.....	74
b.	Profils de méthylation et âge au diagnostic .....	75
c.	Anomalies génétiques et âge au diagnostic .....	76
	Discussion.....	77
I.	Comparaison avec Elli <i>et al.</i> , 2016 .....	77
a.	Profils de méthylation généraux.....	77
b.	Défauts large de méthylation .....	79
c.	LOM A/B isolée .....	81
d.	Âge au diagnostic.....	82
II.	Limites de la méta-analyse .....	82
a.	Biais de sélection et de répétition .....	82
b.	Différences et données manquantes.....	84
III.	Interprétation .....	84

a.	Dépistage clinique.....	85
b.	Causes génétiques inconnues.....	85
c.	Importance de la génétique.....	86
d.	Distinction entre cas familiaux et cas sporadiques .....	87
	Conclusion .....	88
	Bibliographie .....	89
	Annexes .....	100
I.	Annexe 1 – Transmission génétique .....	100
II.	Annexe 2 – Les différentes familles de RCPG.....	103
III.	Annexe 3 – Tableau des patients inclus dans cette méta-analyse.....	104

## Liste des abréviations

1,25-(OH) <sub>2</sub> -D	1,25-dihydroxyvitamine D
25-(OH)-D	25-hydroxyvitamine D
A	Adénine
aCGH	<i>Comparative genomic hybridization array</i> /Puce d'hybridation génomique comparative
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i> /Hormone adrénocorticotrope
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine 5'-diphosphate
AHO	<i>Albright's hereditary osteodystrophy</i> /Ostéodystrophie héréditaire d'Albright
AIMAH	<i>ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia</i> /Hyperplasie macronodulaire surrénalienne ACTH-indépendante
AMPC	Adénosine 5'-monophosphate cyclique
ARNm	Acide ribonucléique messager
ASMM qPCR	Réaction de polymérisation en chaîne multiplex en temps réel quantitative spécifique d'allèle méthylé
ATP	Adénosine 5'-triphosphate
C	Cytosine
Ca <sup>2+</sup>	Calcium ionisé
CaSR	<i>Calcium-Sensing Receptor</i> /Récepteur sensible au calcium
CGH array	Puce d'hybridation génomique comparative
CGH-SNP array	Puce d'hybridation génomique comparative et de polymorphismes nucléotidiques simples
CH <sub>3</sub>	1 atome de carbone relié à 3 atomes d'hydrogènes
CHPC	Centre hospitalier public du Cotentin
CHU	Centre hospitalier et universitaire
CNV	<i>Copy number variant</i> /Nombre de copies d'une séquence
COBRA	Analyse de restriction combinée au bisulfite
DES	Diplôme d'état spécialisé
DMR	<i>Differentially methylated regions</i> /Régions de méthylation différentielle
FGF23	<i>Fibroblast growth factor</i> /Facteur 23 de croissance des fibroblastes
FGFR1	<i>Fibroblast growth factor receptor</i> /Récepteur 1 des facteurs de croissance des fibroblastes

FSH	Hormone folliculostimulante
G	Guanine
G $\alpha_s$	Protéine G $\alpha$ stimulatrice
GDP	Guanosine 5'-diphosphate
GH	<i>Growth hormone</i> /Hormone de croissance
GHRH	<i>Growth hormone releasing hormon</i> /Hormone de libération de l'hormone de croissance
GNAS	<i>Guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide 1</i>
GOM	<i>Gain of methylation</i> /Gain de méthylation
GTP	Guanosine 5'-triphosphate
IC95	Intervalle de confiance à 95%
ICR	<i>Imprinting control regions</i> /Régions de contrôle de l'empreinte
IMC	Indice de masse corporelle
LH	Hormone lutéinisante
LOM	<i>Loss of methylation</i> /Perte de méthylation
m	Moyenne
MAS	<i>McCune-Albright syndrome</i> /Syndrome de McCune-Albright
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i> /Amplification multiplex dépendante de la ligation de sondes
MS-MLPA	<i>Methylation specific-MLPA</i> /MLPA spécifique de la méthylation
Nesp55	<i>Neuroendocrine secretory protein 55</i> /Protéine sécrétrice neuroendocrinienne 55
pGOM	<i>Partial gain of methylation</i> /gain de méthylation partiel
PKA	Protéine kinase A
pLOM	<i>Partial loss of methylation</i> /perte de méthylation partielle
PO $_4^{3-}$	Phosphate
POH	<i>Progressive osseous heteroplasia</i> /Hétéroplasie osseuse progressive
PHP	Pseudohypoparathyroïdie
PHP1b	Pseudohypoparathyroïdie de type 1b
Pi	Phosphate inorganique libre
PPHP	Pseudopseudohypoparathyroïdie
PTH	Parathormone
PTH1R	Récepteur 1 de la PTH
PTH2R	Récepteur 2 de la PTH

PTHrP	<i>PTH related protein</i> /Protéine apparentée à la PTH
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
rhGH	<i>Recombinant human growth hormone</i> /Hormone de croissance humaine recombinante
s	Écart-type
STX16	Syntaxine 16
T	Thymine
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> /Thyréostimuline
U	Uracile
UPD(20)mat	Disomie uniparentale maternelle du chromosome 20 entier
UPD(20)pat	Isodisomie uniparentale paternelle du chromosome 20 entier
UPD(20q)pat	Isodisomie uniparentale paternelle du bras long du chromosome 20
UHD(20)pat	Hétérodisomie uniparentale paternelle du chromosome 20
UV	Rayons ultraviolets
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i> /Récepteur de la vitamine D
WGS	<i>Whole genome sequencing</i> /Séquençage du génome entier
XL $\alpha$ s	Isoforme extra-large de la protéine G $\alpha$ <sub>s</sub>

## Liste des Figures et Tableaux

<b>Figure 1.</b> Structure schématique de la double hélice d'ADN et détail de la nature chimique des composants de chacun des brins .....	16
<b>Figure 2.</b> Surenroulement de l'ADN. ....	17
<b>Figure 3.</b> Le code génétique .....	18
<b>Figure 4.</b> Structure d'un gène.....	19
<b>Figure 5.</b> De l'ADN à la protéine.....	21
<b>Figure 6.</b> Empreinte parentale .....	23
<b>Figure 7.</b> Analogie des variations avec le langage .....	24
<b>Figure 8.</b> Transmission autosomique récessive. ....	27
<b>Figure 9.</b> Schéma représentant la structure principale de la protéine CaSR.....	30
<b>Figure 10.</b> Schéma du récepteur 1 de la parathormone (PTH1R).....	31
<b>Figure 11.</b> Schéma du métabolisme de la vitamine D .....	32
<b>Figure 12.</b> Schéma du métabolisme phosphocalcique en cas d'hypocalcémie.....	34
<b>Figure 13.</b> Schéma du métabolisme phosphocalcique en cas d'hypercalcémie.....	34
<b>Figure 14.</b> Schéma des récepteurs couplés aux protéines G de type A (à gauche) et de type C (à droite) avec leurs ligands .....	36
<b>Figure 15.</b> Cycle d'activation d'une protéine G couplée à son récepteur .....	37
<b>Figure 16.</b> Schéma simplifié de la cascade d'activation liée à la stimulation de PTH1R par son ligand .....	38
<b>Figure 17.</b> Locus GNAS : épissage alternatif et empreinte parentale.....	39
<b>Figure 18.</b> Expression du gène GNAS suivant les tissus .....	42
<b>Figure 19.</b> Mosaïcisme dans le syndrome de McCune Albright.....	44
<b>Figure 20.</b> Caractéristiques évocatrices d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright chez une patiente atteinte de pseudohypoparathyroïdie de type Ia .....	47
<b>Figure 21.</b> Représentation des différentes délétions du gène STX16 via l'outil « UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly » .....	50
<b>Figure 22.</b> Duplications et duplication-triplication-duplication retrouvées chez des patients atteints de PHP1b.....	51
<b>Figure 23.</b> Schéma des différentes iso- ou hétérodisomie paternelles touchant le chromosome 20 chez des patients atteints de PHP1b sporadiques. ....	53

<b>Figure 24.</b> Algorithme moléculaire pour la confirmation du diagnostic de PHP et des pathologies associées.....	56
<b>Figure 25.</b> Résumé des interventions principales durant le suivi des patients atteints de PHP ou d'une maladie associée .....	58
<b>Figure 26.</b> Caractéristiques détaillées des publications incluses dans la méta-analyse.....	61
<b>Figure 27.</b> Analyse du biais de répétition entre les différentes publications retenues.....	62
<b>Figure 28.</b> Distribution de la résistance à la TSH et de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright chez les patients atteints de PHP1b .....	65
<b>Figure 29.</b> Profils généraux de méthylation en fonction des phénotypes cliniques chez les patients atteints de PHP1b.....	67
<b>Figure 30.</b> Répartition des profils de méthylation chez les 362 patients des publications de catégorie 1.....	68
<b>Figure 31.</b> Répartition des défauts de méthylation large chez les patients atteints de PHP1b .....	69
<b>Figure 32.</b> Origines génétiques de la pseudohypoparathyroïdie de type Ib .....	70
<b>Figure 33.</b> Répartition des anomalies génétiques en fonction du phénotype clinique (partie A) ou du profil de méthylation (partie B) .....	71
<b>Figure 34.</b> Répartition des phénotypes cliniques chez les patients atteints de PHP1b suivant leur anomalie génétique .....	72
<b>Figure 35.</b> Détection d'une microdélétion hétérozygote de 3 kb du gène STX16 chez un patient atteint de PHP1b .....	73
<b>Figure 36.</b> Diagramme en boîte des âges au diagnostic chez les patients atteints de PHP1b familiale ou sporadique.....	74
<b>Figure 37.</b> Diagramme en boîte de l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b en fonction du phénotype clinique .....	75
<b>Figure 38.</b> Diagramme en boîte de l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b en fonction des profils de méthylation .....	75
<b>Figure 39.</b> Diagramme en boîte de l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b en fonction des anomalies génétiques mises en cause .....	76
<b>Figure 40.</b> Prévalence des déficits moléculaires de GNAS dans la cohorte de 407 patients de l'étude d'Ellis et al. de 2016.....	77
<b>Figure 41.</b> Répartition des anomalies moléculaires de GNAS en fonction des phénotypes cliniques observés chez les patients atteints de PHP .....	78

<b>Figure 42.</b> Répartition des différents profils de méthylation des défauts larges de méthylation du locus GNAS dans l'étude d'Elli et al. de 2016.....	79
<b>Figure 43.</b> Répartition des différents profils de méthylation des autres défauts larges de méthylation du locus GNAS (23 patients) dans l'étude d'Elli et al. de 2016 .....	80
<b>Figure 44.</b> Répartition des différentes anomalies génétiques chez les patients présentant un défaut large de méthylation sur le locus GNAS dans l'étude d'Elli et al. de 2016.....	80
<b>Figure 45.</b> Répartition des identifications d'anomalies génétiques chez les patients ayant une LOM ou une pLOM A/B isolée dans l'étude d'Elli et al. de 2016 .....	81
<b>Figure 46.</b> Répartition des délétions du gène STX16 en fonction du défaut de méthylation isolé sur la DMR A/B chez les patients atteints de PHP .....	81
<b>Figure 47.</b> Tableau des données démographiques des 407 patients de l'article d'Elli et al. de 2016.....	82

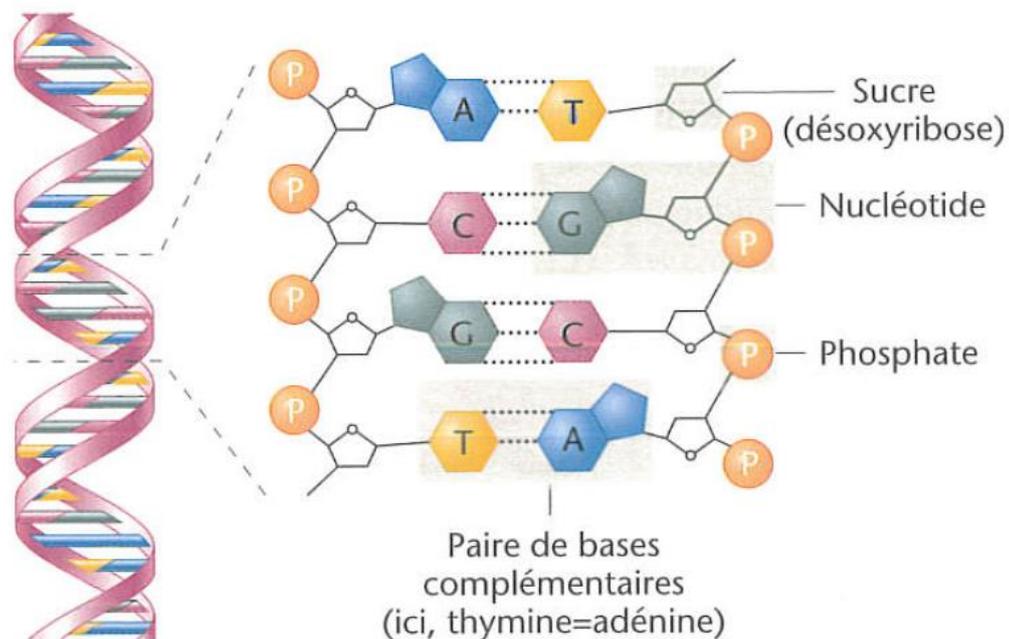
# Préambule

## I. Structure de l'ADN

### a. La double hélice

En 1944, Avery, MacLeod et McCarty, chercheurs à l'institut Rockefeller à New-York, ont montré que l'information génétique était portée par l'**ADN** ou acide désoxyribonucléique.(1) Neuf ans plus tard, en 1953, ce furent James Watson et Francis Crick qui découvrirent la structure de l'ADN.(2)

Ils mirent en évidence que l'ADN était une sorte de longue échelle dont les deux montants (ou **brins**) sont enroulés **en double hélice** (cf. Figure 1 **Figure 1**). Chaque barreau de cette hélice est formé par l'union de deux nucléotides. Il existe quatre types de nucléotides constituant l'ADN : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C). Les barreaux de l'hélice de l'ADN sont formés de telle manière qu'ils sont toujours soit du type A=T soit du type G=C.(3)

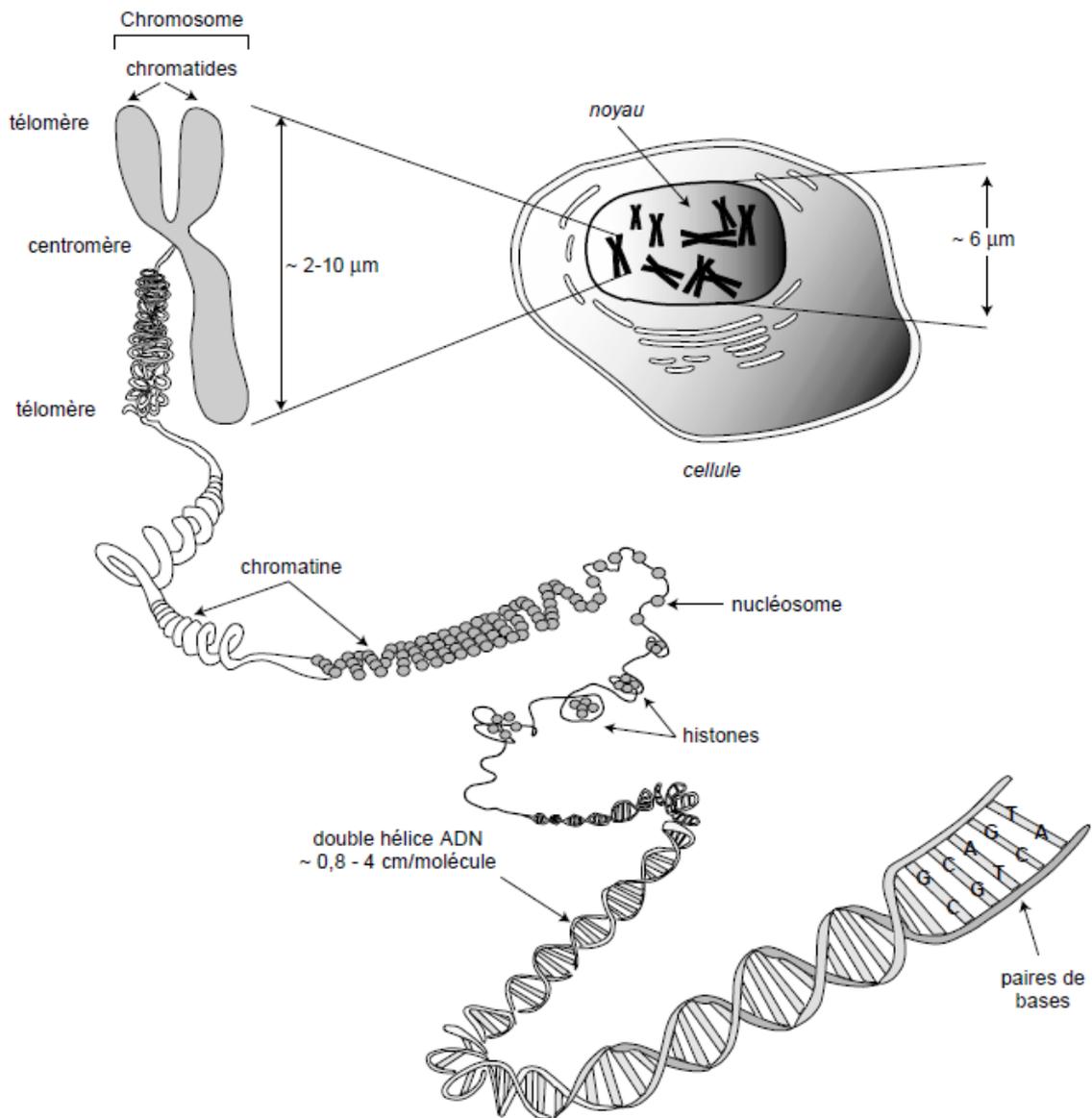


**Figure 1. Structure schématique de la double hélice d'ADN (à gauche) et détail de la nature chimique des composants de chacun des brins (à droite).** - D'après *Génétique 8<sup>ème</sup> édition*, Pearson Education, 2006.(3)

Cette complémentarité adénine-thymine et guanine-cytosine est cruciale en génétique. Elle permet notamment de dupliquer l'ADN à partir d'un seul des deux brins de la double hélice ou encore de réparer l'ADN lorsqu'il subit des traumatismes.

## b. Les chromosomes

L'ADN étant une sorte d'échelle, il est de fait très long. Chez l'homme, si l'ADN d'une seule cellule était totalement déroulé, il mesurerait près de 1,8 mètres de long, le tout contenu dans un noyau de 6 micromètres de diamètres. L'ADN est donc compacté de manière ordonnée et efficace. L'état de compaction le plus intense est le **chromosome**. L'ADN est enroulé, à l'aide de protéines, autour d'un complexe protéique composé d'**histones**, c'est l'unité de base appelée **nucléosome**. Les nucléosomes sont ensuite enroulés en hélice cylindrique, elle-même surenroulée en boucles, elles-mêmes à nouveau surenroulées en hélice cylindrique (cf. Figure 2).(4)



**Figure 2. Surenroulement de l'ADN.** L'enroulement de l'ADN autour des histones forme les nucléosomes, donnant un aspect en « chapelet de perles ». – D'après INRA Productions Animales, 2000, hors-série Génétique moléculaire.(4)

Chez l'Homme, l'ADN est divisé en 46 chromosomes composés de 22 paires d'**autosomes** et d'une paire de **gonosome** (XX pour les femmes ou XY pour les hommes). Les chromosomes fonctionnant par paires chez l'Homme, il est dit **diploïde**. Chaque paire de chromosome d'un individu est le résultat de la transmission d'un chromosome **paternel** et d'un chromosome **maternel**. L'ADN est donc présent en **2 copies** chez un même individu : une copie provenant de chacun des parents.

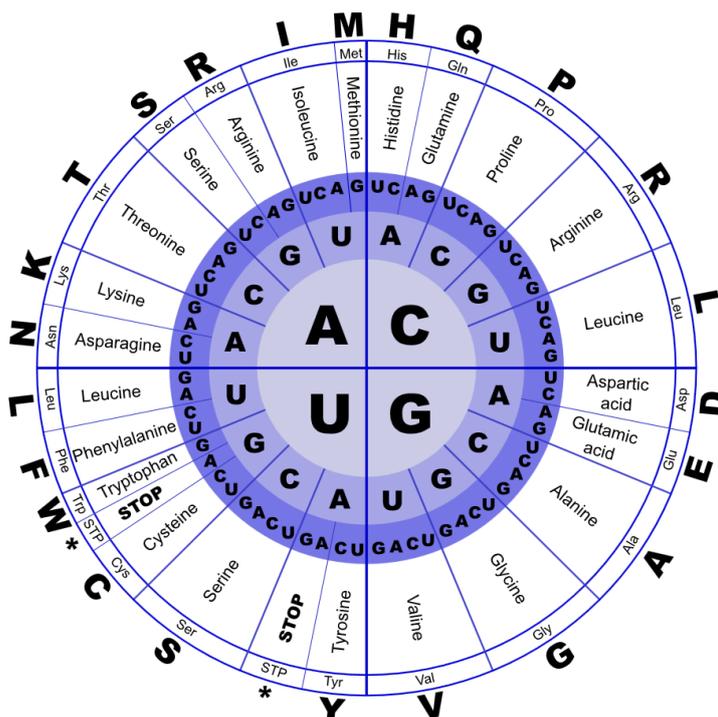
Mais comment passer d'une information génétique (ou **génotype**) à un caractère exprimé et visible chez un individu (ou **phénotype**) ?

Pour répondre à cette question, il faut comprendre comment fonctionne le code génétique.

## II. De l'ADN à la protéine

### a. Le code génétique

L'ADN est comme un livre à lire de gauche à droite : il se lit de son extrémité 5' vers son extrémité 3'. Ainsi l'enchaînement des bases au sein de cette double hélice revêt une importance capitale pour transmettre le code génétique. Chaque trio de bases consécutives forme un **triplet**, ou **codon**, et chaque triplet va permettre de coder un acide aminé. Cela fait donc 64 possibilités de triplets différents pour seulement 20 acides aminés existants : le code génétique est dit **dégénéré** ou redondant (*cf.* Figure 3).(3)



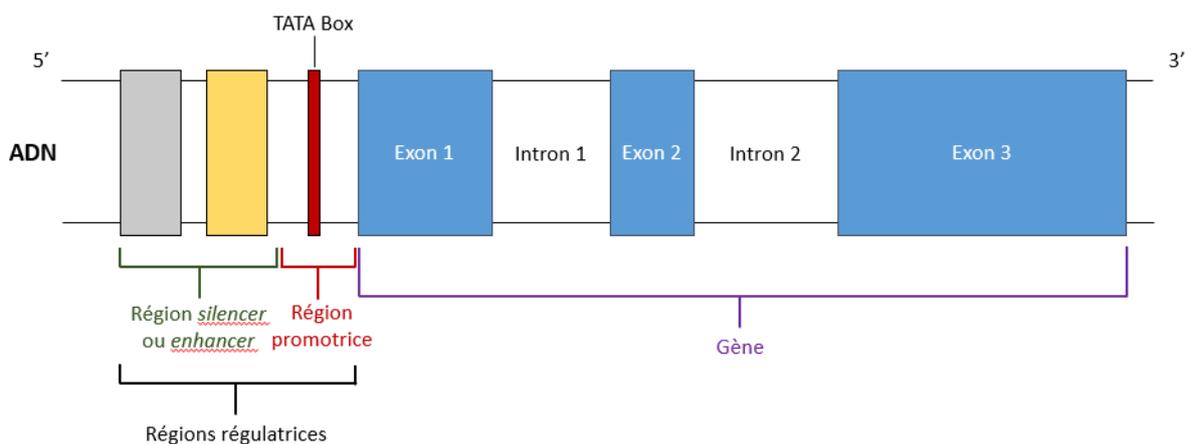
**Figure 3. Le code génétique.**  
Les triplets de nucléotides se lisent depuis le centre (1<sup>er</sup> nucléotide) vers l'extérieur - Image libre de droit

## b. Architecture de l'ADN

Cependant, tout l'ADN n'est pas codant, et, parmi les quelques 3 milliards de paires de bases que contient le génome humain, seules **2%** d'entre elles constituent la partie codante de l'ADN.(5) Celle-ci est divisée en unités codantes appelées **gènes**. Chaque gène va permettre de produire une ou plusieurs **protéines**. Les gènes étant des morceaux d'ADN et l'ADN possédant 2 copies de lui-même, les gènes sont donc présents eux aussi en **2 copies**. Cependant, les 2 copies d'un même gène ne sont pas forcément identiques. On appelle **allèle** chacune des versions possibles d'un même gène. Lorsque les 2 allèles d'un même gène chez un individu sont strictement identiques, on dit que celui-ci est **homozygote**. À l'inverse, lorsque les 2 allèles sont différents, même en raison d'un seul changement de nucléotide, l'individu est dit **hétérozygote**.

Un gène est composé de plusieurs séquences codantes appelées **exons**, qui sont séparés par des séquences non-codantes appelées **introns** (cf. Figure 4). En amont de chaque gène se trouve des **séquences régulatrices**(6) du gène qui peuvent être :

- **un promoteur**, contenant généralement une boîte TATA permettant de fixer l'ARN polymérase et d'initier la transcription,
- **un silencer**, qui est un répresseur de la transcription d'un gène,
- **un enhancer**, qui est un activateur de la transcription d'un gène.



**Figure 4. Structure d'un gène.** On note la présence de régions régulatrices en amont du gène (à gauche) et la structure exons/introns du gène (à droite). TATA Box = Boîte TATA

### c. Transcription et traduction

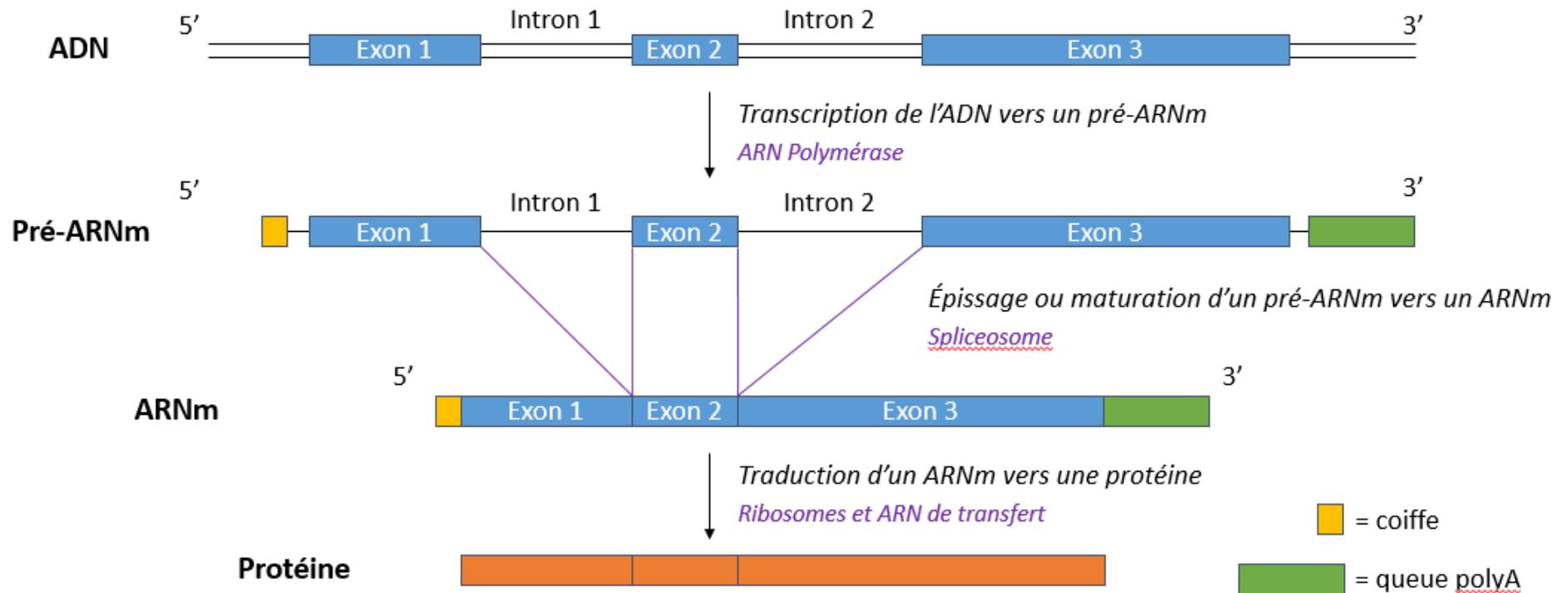
Pour que l'information génétique passe d'une séquence codante d'ADN à une protéine, il faut passer par une étape dite de **transcription** de l'ADN vers un ARN ou acide ribonucléique. Cette étape se fait à l'aide d'une **ARN polymérase** ADN dépendante.(7,8)

L'ARN diffère de l'ADN sur différents aspects. Le premier, c'est sa composition. Là où l'ADN est composé des 4 types de nucléotides vus précédemment A, C, G et T ; l'ARN, lui, a remplacé la thymine par l'**uracile** (U). Son code est donc composé de A, C, G et **U**. Le second, c'est qu'il ne possède qu'un seul brin, il est donc, la plupart du temps, **linéaire**. Le troisième point plus remarquable est que, à l'instar de l'ADN qui est confiné au noyau des cellules, l'ARN peut aller **dans le cytoplasme** des cellules pour transmettre son information. Enfin, le quatrième point, c'est que certains ARN peuvent être traduits directement en **protéines**, dans ce cas l'ARN est appelé **ARN messager** (ou **ARNm**).

Il existe différents types d'ARN. Lorsqu'un gène codant pour une protéine est transcrit par l'ARN polymérase, celle-ci va produire un **pré-ARNm**. Ce pré-ARNm est un ARN contenant toute l'information génétique présente dans le gène, que ce soit les séquences exoniques (codantes) ou introniques (non-codantes). Une étape dite d'**épissage** est donc nécessaire afin d'enlever les séquences non-codantes du pré-ARNm pour former un ARNm mature, et permettre sa traduction en protéine. Cette étape nécessite l'action d'un complexe appelé **spliceosome**.

À partir d'un ARNm, les **ribosomes** et les ARN de transfert, qui sont tous 2 des ARN spécialisés, vont synthétiser une protéine en « lisant » le code génétique contenu dans l'ARNm : c'est l'étape de **traduction**.(9)

Toute la cascade de transcription, d'épissage et de traduction est résumée dans la Figure 5.



**Figure 5. De l'ADN à la protéine.** Première étape : la transcription, production d'un pré-ARNm à partir d'un gène grâce à l'ARN polymérase ADN dépendante. Seconde étape : l'épissage, passage d'un pré-ARNm à un ARNm grâce au spliceosome. Troisième étape : la traduction, production d'une protéine à partir d'un ARNm grâce aux ribosomes et aux ARN de transfert. Les pré-ARNm et les ARNm linéaires possèdent tous une coiffe en 5' et une queue polyadénylée (ou queue polyA) en 3' pour les protéger de la dégradation par les exonucléases.

### III. Régulation de l'information génétique

#### a. L'épigénétique

Toutes les cellules d'un organisme possèdent le même ADN, et pourtant nos cellules sont toutes différentes, chacune ayant sa fonction propre. Cela signifie que dans chaque cellule il existe une **régulation fine** pour chaque gène. De manière à ce qu'une cellule puisse se spécialiser dans sa fonction.

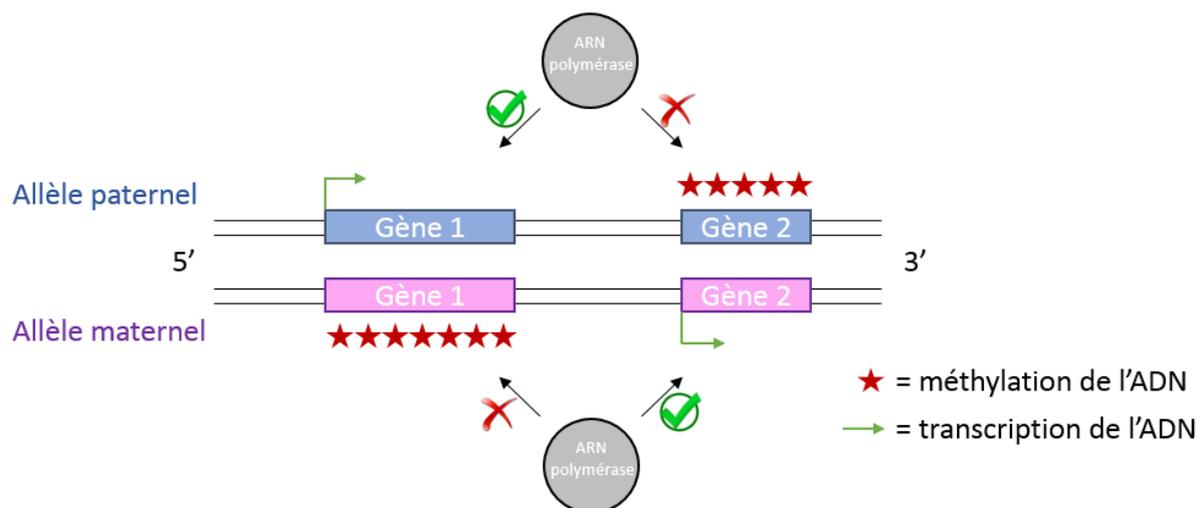
L'étude des changements dans l'activité des gènes, sans modification de la séquence de l'ADN, et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires correspond à l'**épigénétique**. Contrairement aux variations dans la séquence nucléotidique de l'ADN, les modifications épigénétiques sont la plupart du temps **réversibles**. Ces modifications sont induites par l'**environnement cellulaire**. En effet, la cellule reçoit constamment de nombreux signaux l'informant sur son environnement lui permettant alors de se spécialiser au cours du développement ou d'ajuster ses fonctions suivant la situation.(10)

L'épigénétique va se traduire concrètement par l'ajout de molécules au niveau des protéines compactant l'ADN (les histones) ou au niveau de l'ADN directement. Pour qu'un gène soit transcrit, il faut que celui-ci soit accessible à l'ARN polymérase. Lorsque les histones vont être altérées, cela va entraîner une modification de l'**état de compactage** de l'ADN et donc une modification de l'accessibilité des gènes. L'altération de l'ADN liée à l'épigénétique la plus connue et étudiée est la **méthylation** de l'ADN (ajout d'un groupement CH<sub>3</sub>, soit 1 atome de carbone relié à trois atomes d'hydrogènes). Celle-ci va empêcher la fixation de l'ARN polymérase à l'ADN, inactivant ainsi le gène associé, sans altérer ni la conformation 3D ni la séquence de l'ADN. En dehors de ces ajouts, les régulations de l'ADN liées à l'épigénétique peuvent aussi être dues à l'action de petites molécules d'ARN (micro-ARN, small ARN...).(3,10)

#### b. L'empreinte parentale

Comme évoqué précédemment, chaque gène existe en 2 copies : 2 allèles soient identiques, soient différents provenant de chacun des parents. Or, dans certains gènes, seul l'un des 2 allèles est utilisé : l'autre est **inactivé par méthylation** de l'ADN. Ceci est décidé avant la naissance soit dans le spermatozoïde du père, soit dans l'ovule de la mère. Cette mémoire parentale épigénétique est transmise à la descendance au moment de la fécondation et est maintenue tout au long de la vie, c'est l'**empreinte parentale**. Plus

précisément, si un gène est dit soumis à empreinte maternelle, alors il sera méthylé au niveau de l'allèle maternel et seul l'allèle paternel sera exprimé (cf. Figure 6).(10,11)



**Figure 6. Empreinte parentale.** La méthylation de l'ADN sur un allèle empêche la fixation de l'ARN polymérase et donc la transcription du gène sur cet allèle. Le gène 1 possède une empreinte maternelle tandis que le gène 2 possède une empreinte paternelle.

#### IV. Variations : polymorphismes et mutations

La faculté de l'ADN à stocker, transmettre, dupliquer et traduire l'information qu'il code est essentielle à la vie. Cependant, ce système n'est pas infallible et il arrive que des erreurs se produisent aboutissant à des **variations** dans l'ADN. Cette capacité à produire des erreurs est tout aussi essentielle que le reste car c'est de là que provient la variabilité du vivant. C'est notamment grâce à cette faculté que l'évolution est possible.(12)

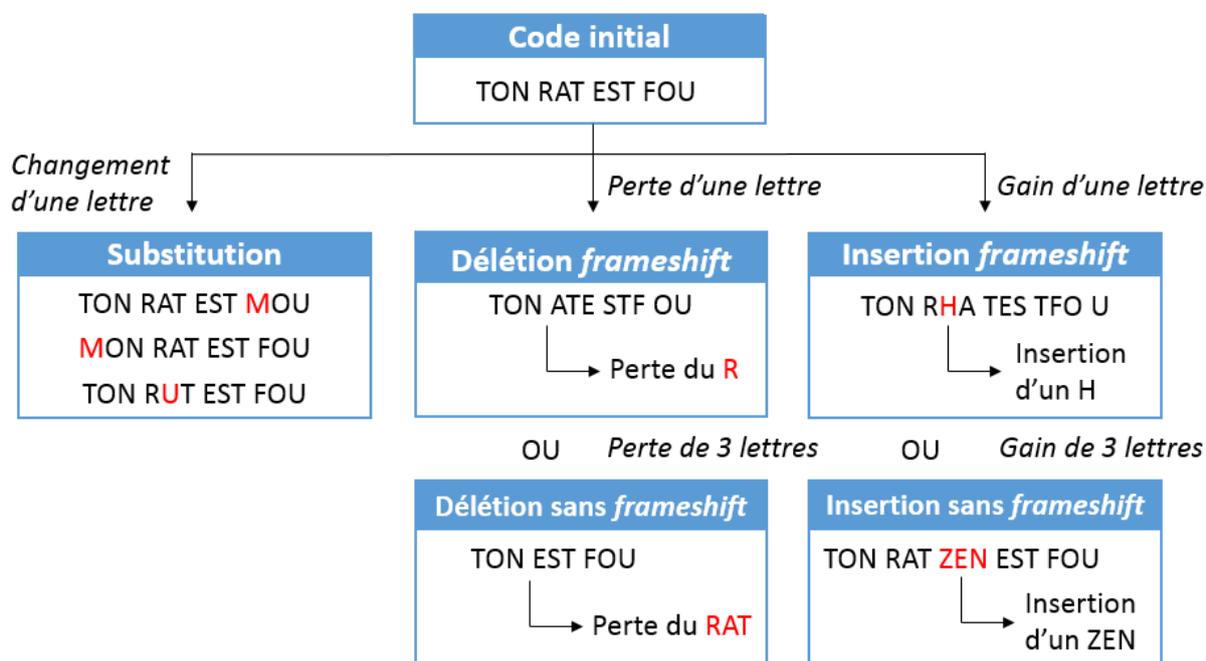
##### a. Différents types de variations

Il existe différents types de variations (cf. Figure 7).(13) Les premières sont les **variations ponctuelles** qui peuvent être :

- des **substitutions** d'un nucléotide par un autre aboutissant à :
  - une **variation synonyme ou silencieuse**, c'est-à-dire à une variation affectant un codon mais ne modifiant pas l'acide aminé codé (cela est possible grâce à la dégénérescence du code génétique) ;
  - une **variation faux-sens**, c'est-à-dire à une variation qui provoque le changement d'un acide aminé par un autre ;

- une **variation non-sens**, c'est-à-dire à une variation qui transforme un codon codant un acide aminé en codon stop, provoquant ainsi l'arrêt de la traduction de la protéine ;
  - une **variation d'épissage**, c'est-à-dire à une variation modifiant un site accepteur ou donneur ou créant un site cryptique, ce qui peut conduire à un saut d'exon ou à la rétention d'un ou de plusieurs introns ;
- des **délétions, duplications** ou **insertions** d'un ou plusieurs nucléotides, aboutissant à :
- une variation **décalant le cadre de lecture (*frameshift*)**, lorsque celle-ci concerne un nombre de nucléotide n'étant pas un multiple de trois.
  - une variation respectant le cadre de lecture, si celle-ci est un multiple de trois.

Les secondes concernent les délétions, duplications ou insertions plus longues pouvant atteindre un ou plusieurs exons, voire même un ou plusieurs gènes. Cela peut aussi être des **translocations** d'un pan entier d'un ou de plusieurs chromosomes ou encore le gain ou la perte d'un chromosome (**trisomie** ou **monosomie**).



**Figure 7. Analogie des variations avec le langage.** La différence entre l'effet modéré des substitutions et l'effet sévère des variations avec décalage du cadre de lecture (ou frameshift) peut s'apprécier par analogie avec le langage. Lors d'une substitution ou d'une autre variation multiple de 3, la phrase est modifiée mais reste lisible. À l'inverse, lors d'une variation avec décalage du cadre de lecture, on aboutit à une perte de la signification de la phrase.

### b. Classification des variations

Lorsqu'une variation amène à un nouvel allèle sans retentissement délétère sur la santé de l'individu, on appelle cette variation **polymorphisme**. Malheureusement toutes les variations ne sont pas polymorphiques et nombre d'entre elles sont la cause ou contribuent à certaines maladies dont les maladies génétiques et les cancers : ce sont les **mutations**.

Afin de distinguer les polymorphismes des mutations, il existe une classification communément utilisée : la classification ACMG.(14) Celle-ci divise les variations en cinq catégories :

- classe **1**, variations **bénignes** ;
- classe **2**, variations **vraisemblablement bénignes** ;
- classe **3**, variations de **signification indéterminée** ;
- classe **4**, variations **vraisemblablement pathogènes** ;
- classe **5**, variations **pathogènes**.

Les classes 1 et 2 correspondent à des polymorphismes tandis que les variations de classes 4 et 5 sont considérées comme des mutations. À noter que les variations de classe 3 sont des modifications peu connues de l'ADN dont on ne sait pas, en l'état actuel des connaissances, s'il s'agit de polymorphismes ou de réelles mutations.

### c. Conséquences des mutations

Par définition les mutations ont toujours un impact sur la fonctionnalité de la protéine codée par le gène qu'elles modifient.(3) Cependant, cet impact peut être de nature variée :

- mutations **gain de fonction**, qui provoque soit une augmentation de l'activité de la protéine codée par le gène, soit une fonction nouvellement acquise du produit du gène ;
- mutations **perte de fonction**, qui provoque soit une diminution (haplo-insuffisance), soit une perte totale de l'activité de la protéine codée par le gène ;
- mutations **morphologiques**, qui aboutissent à une modification du phénotype sauvage ;
- mutations du **comportement**, qui aboutissent à une modification du comportement d'un organisme ;
- mutations **létales**, qui empêchent la survie de l'organisme ;

- mutations **conditionnelles**, qui ne sont présentes que sous certaines conditions environnementales.

## V. Transmission de l'ADN et génétique Mendélienne

### a. La génétique Mendélienne

En 1866, Gregor Johann Mendel, moine augustinien du monastère de Brno en Moravie, publia ses travaux sur le pois *Pisum sativum*. Ses résultats, largement sous-estimés à l'époque puis « redécouverts » au début du XX<sup>ème</sup> siècle, posèrent les bases de la **génétique mendélienne**.(3,15) Grâce à son étude sur la transmission de certains caractères du pois à sa descendance, Mendel déduisit trois principes relatifs à l'hérédité :

- 1) « *Les caractères génétiques dépendent de facteurs génétiques présents par **paires** au sein des organismes.* »

Cela signifie que les gènes sont organisés par paires, soit qu'ils sont présents en deux copies ou allèles.

- 2) « *Lorsque, pour un caractère, les deux facteurs présents chez un individu sont différents, l'un est dominant vis-à-vis de l'autre qui est dit **récessif**, de sorte que le phénotype résultant ne dépende que de la présence du facteur **dominant**.* »

Cela signifie que si les deux allèles d'un gène sont différents au sein d'un individu, l'un sera dit **dominant** et s'exprimera tandis que l'autre ne s'exprimant pas sera dit **récessif**. À noter qu'il existe des cas, non-observés par Mendel, où les deux allèles différents s'expriment en même temps, c'est la **codominance**.

- 3) « *Durant la gamétogénèse, les deux exemplaires du facteur génétique impliqué dans le caractère sont séparés, ou ségrégués, au hasard, de telle sorte que chaque gamète a une probabilité égale, soit à **1/2**, de recevoir l'un ou l'autre.* »

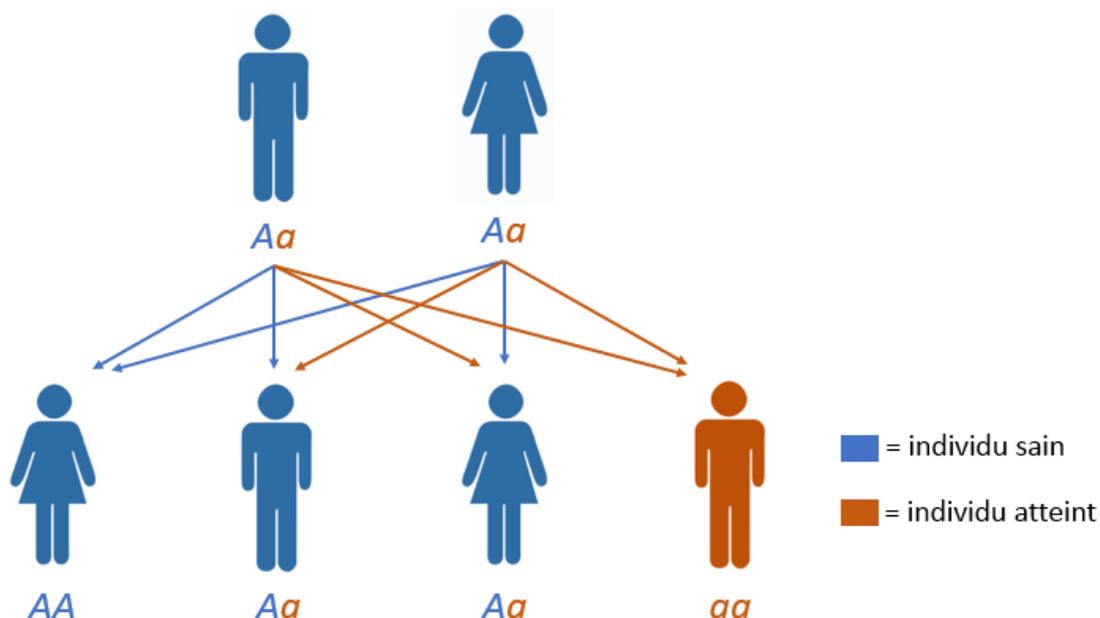
Cela signifie que, lors de la création des gamètes, les deux allèles d'un gène sont séparés et **répartis au hasard** dans les gamètes de sorte qu'un gamète ne possède qu'un **seul allèle** et donc une seule copie de chaque gène.

### b. Transmission héréditaire de l'ADN

Des principes énoncés par Mendel découle la transmission héréditaire de l'ADN des parents à leur descendance. Différents modes de transmission d'un phénotype existent :

- transmission **autosomique dominante**, c'est-à-dire portée par un autosome (chromosome autre qu'un chromosome sexuel) et dont le phénotype est porté par un allèle dominant. Il ne faudra donc qu'une seule copie au minimum de l'allèle dominant pour que le phénotype soit exprimé ;
- transmission **autosomique récessive**, c'est-à-dire portée par un autosome et dont le phénotype est porté par un allèle récessif. L'expression de cet allèle nécessitera donc que l'individu soit homozygote ou qu'il possède deux allèles récessifs différents (individu hétérozygote composite). Un couple à risque est un couple dont les deux parents sont sains mais porteurs d'une mutation récessive. Ils auront alors un risque de 1/4 d'avoir un enfant atteint de la pathologie liée à la mutation (cf. Figure 8) ;
- transmission **liée à l'X**, c'est-à-dire portée par le chromosome X.

Toutes les transmissions autosomiques, par définition, ont autant de chances de se transmettre chez les femmes que chez les hommes. À l'inverse, les transmissions liées à l'X ont un ratio de transmission dépendant du sexe puisque les femmes possèdent deux chromosomes X et les hommes un seul. Cela signifie donc que les hommes ne possèdent qu'un seul allèle pour certains gènes situés sur le chromosome X. Ces allèles étant seuls, ils s'exprimeront donc qu'ils soient dominants ou **récessifs** (cf. Annexe 1).(16)



**Figure 8. Transmission autosomique récessive.** On note « A » l'allèle dominant et « a » l'allèle récessif. À l'aide de ce graphique, on observe que pour une maladie autosomique récessive pour laquelle les deux parents sont hétérozygotes (couple à risque), ils auront un risque de 1/4 d'avoir un enfant atteint.

# Introduction

Que ce soit de manière **sporadique**, apparaissant de manière aléatoire et inopinée, ou **familiale**, se transmettant des parents aux enfants, les mutations de l'ADN peuvent causer de nombreuses pathologies. L'une d'entre elles est la **pseudohypoparathyroïdie de type 1b**. Cette pathologie est causée notamment par des mutations perturbant les fonctions de la parathormone, hormone essentielle au **métabolisme phosphocalcique**.

## I. Métabolisme phosphocalcique

Le métabolisme phosphocalcique est un métabolisme complexe intimement lié à la physiologie des os. Le premier initiateur de la cascade de régulation du calcium et du phosphate sanguins est le **calcium sensing-receptor** ou CaSR (récepteur sensible au calcium). Il va apprécier la calcémie et provoquer une cascade de régulation pour la maintenir à un niveau satisfaisant dans l'organisme. Au sein de cette cascade vont interagir des hormones : la **parathormone (PTH)**, la **vitamine D**, le **fibroblast growth factor 23** ou FGF23 (facteur 23 de croissance des fibroblastes) ; mais aussi des organes : les **os**, les **reins** et l'**intestin**.(17)

### a. Homéostasie du calcium

Le calcium est le minéral le plus répandu dans notre organisme. Un adulte contient environ **1,2 kilogramme de calcium** dont 99% sont stockés dans les **os** sous forme d'hydroxyapatites (des complexes formés de calcium et de phosphate). Le reste du calcium est présent soit au niveau intracellulaire sous forme de cation divalent ( $\text{Ca}^{2+}$ ), soit dans le sang où il peut être sous forme ionisée ( $\text{Ca}^{2+}$ ), lié aux protéines (principalement à l'albumine) ou complexé (à des citrates ou des sulfates). Le calcium est capable de diffuser dans les tissus uniquement sous ses formes ionisée et complexée.(17,18)

Le calcium ionisé est la forme du calcium la plus importante car il s'agit de sa forme active. En effet, le calcium ionisé est essentiel pour la **coagulation sanguine** et surtout pour le **bon fonctionnement neuromusculaire** (dont la contraction et le rythme cardiaque).(19) Pour cela, il doit rester dans des valeurs limites très étroites **entre 1,1 et 1,3 mmol/L** (entre 44,1 et 52,1 mg/L) chez un adulte. Cependant, le calcium ionisé est difficile à doser seul et c'est donc le calcium total qui est le plus souvent mesuré, celui-ci devant se trouver entre 2,2 et 2,6 mmol/L chez un adulte.(20)

### b. Homéostasie du phosphate

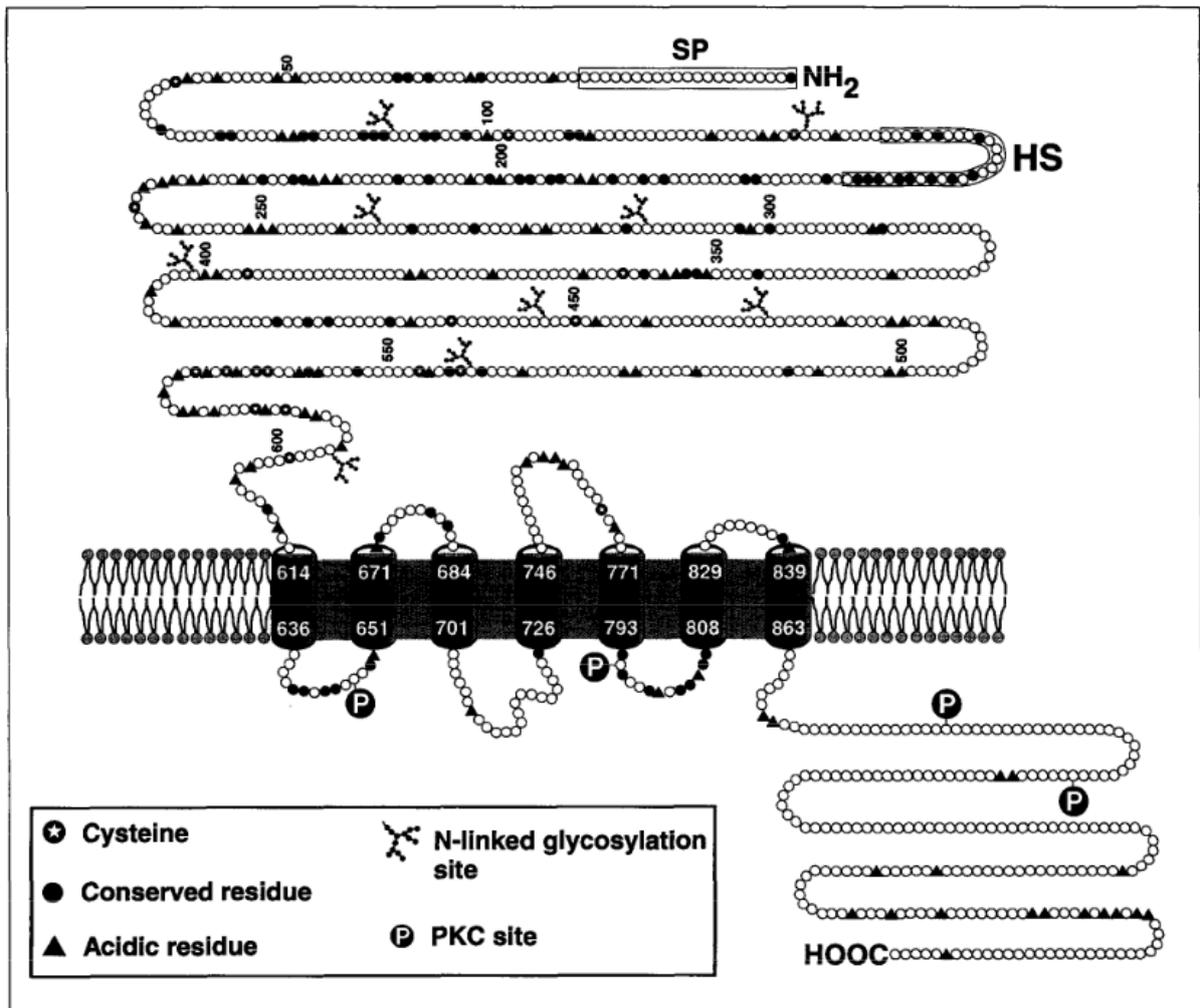
Le phosphate est aussi l'un des minéraux les plus répandus dans notre organisme. Un adulte contient environ 700 grammes de phosphates dont 80% sont stockés dans les os, majoritairement sous forme d'hydroxyapatites. Parmi les 20% restants, 54,5% du phosphate se trouve dans les viscères, 45% dans les muscles squelettiques et seulement 0,5% (soit 0,1% du total) circule dans le sang. Le phosphate, tout comme le calcium, existe sous différentes formes dans le sang : phospholipides, esters de phosphate et phosphates inorganiques libres (Pi).(17)

Le phosphate est essentiel dans notre organisme, non-seulement dans la minéralisation osseuse, mais aussi dans la constitution des membranes cellulaires (phospholipides) et dans le **métabolisme énergétique** (adénosine di- ou triphosphate soit ADP ou ATP).(21) Dans le sang, une concentration trop importante de phosphate constitue un risque cardio-vasculaire conséquent, en raison de l'augmentation du risque de **calcification intravasculaire**.(22,23) Le Pi est la forme biologiquement active du phosphate dans le sang. C'est également cette forme que l'on dose lors de la mesure de la phosphatémie. Contrairement au calcium, l'intervalle de valeurs entre lesquelles la phosphatémie doit se trouver chez les adultes est plus large et s'étend de **0,8 à 1,4 mmol/L** (soit 25 à 45 mg/L).(20)

### c. Le récepteur sensible au calcium (CaSR)

Le *calcium sensing receptor* ou récepteur sensible au calcium (CaSR) est une molécule de 1078 acides aminés située au niveau de la bicouche lipidique cellulaire. C'est un récepteur composé de 7 domaines transmembranaires et couplé à une protéine G (*cf.* Figure 9).(24) Il est particulièrement présent sur la membrane des cellules des **glandes parathyroïdiennes**, mais on le retrouve également au niveau du **rein**, de l'**intestin**, des **os** et cartilages, du cerveau et même du placenta.(25,26)

Le CaSR va apprécier le taux de calcium ionisé dans le sang pour permettre sa régulation fine via la **parathormone** (PTH). En effet, la stimulation du CaSR par du  $\text{Ca}^{2+}$  va entraîner une inhibition de la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdiennes. À l'inverse, lorsque le CaSR n'est pas stimulé par du  $\text{Ca}^{2+}$ , la sécrétion de PTH va augmenter afin de réguler la calcémie.



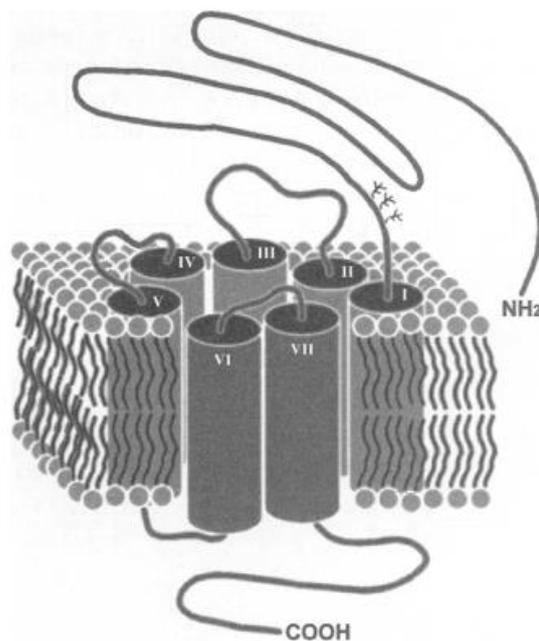
**Figure 9. Schéma représentant la structure principale de la protéine CaSR.** SP : peptide signal ; HS : segment hydrophobe ; PKC : protéine kinase C ; N-linked glycosylation site : site de N-glycosylation ; Conserved residue : acide aminé conservé ; acidic residue : acide aminé acide ; PKC site : site de liaison à la PKC. - D'après Hebert SC et Brown EM, 1995, *Current Opinion in Cell Biology*.(24)

#### d. La parathormone et son récepteur PTH1R

La parathormone est une hormone codée par le chromosome 11 et composée de 84 acides aminés. La PTH est tout d'abord synthétisée dans les **cellules des glandes parathyroïdiennes** sous forme de **pré-pro-PTH** composée de 115 acides aminés. Elle est ensuite clivée au niveau du réticulum endoplasmique en **pro-PTH** de 90 acides aminés. Finalement, la pro-PTH est à nouveau clivée en PTH mature, l'hormone active, dans l'appareil de Golgi.(27,28)

Une fois libérée dans la circulation sanguine, la PTH a une demi-vie courte, de l'ordre d'**une à deux minutes** seulement. Elle est, en effet, rapidement clivée dans le sang à divers endroits par des protéases en PTH inactive.(29)

La PTH agit en se fixant à ses récepteurs **PTH1R** (récepteur 1 de la PTH) ou **PTH2R** (récepteur 2 de la PTH). PTH1R est le récepteur principal de la PTH. C'est un récepteur à **7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G** qui possède 593 acides aminés (cf. Figure 10).(30) Il est exprimé principalement dans les **os** et les **reins**. Ce récepteur n'est cependant pas spécifique de la PTH : il peut aussi lier des **protéines apparentées à la PTH** ou **PTHrP** (*PTH related protein*). (31)



**Figure 10. Schéma du récepteur 1 de la parathormone (PTH1R).** On note la présence des 7 domaines transmembranaires typique des récepteurs couplés à une protéine G. - D'après Nissenson RA., 2001, *The Parathyroids – Chapter 5*.(30)

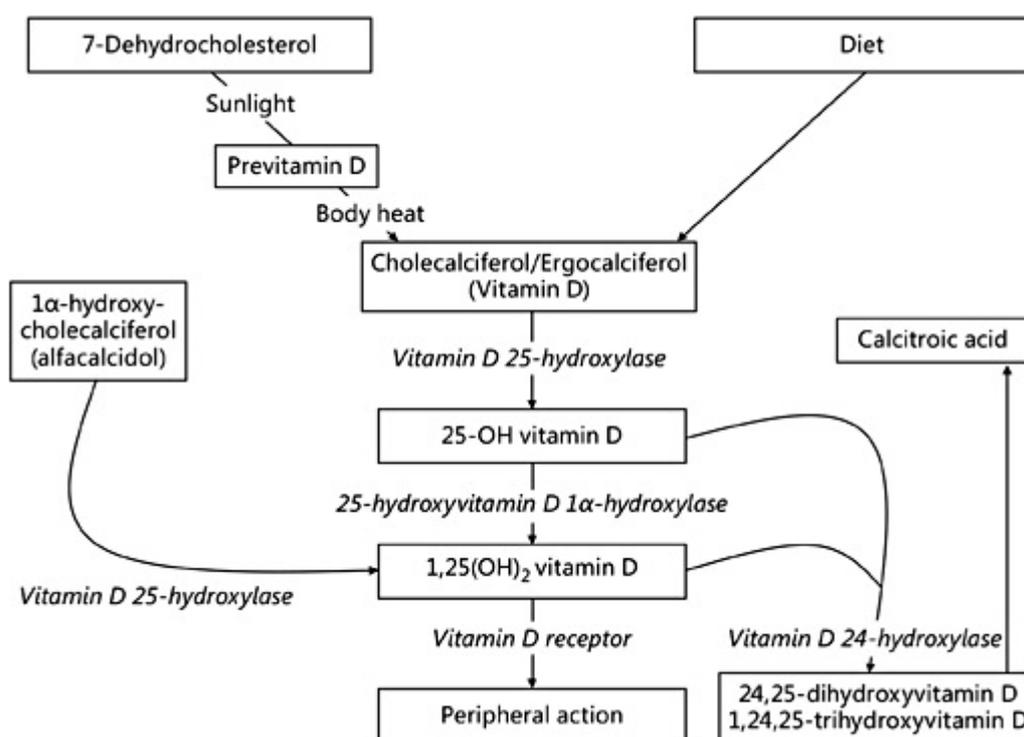
La fixation de son ligand au PTH1R va entraîner toute une cascade d'activation liée au détachement des sous-unités **G $\beta$**  et **G $\gamma$**  de la sous-unité **G $\alpha$**  (voir chapitre II. Les protéines G et leurs récepteurs). Cette cascade va permettre la régulation de la calcémie et de la phosphatémie en favorisant la **déminéralisation osseuse** ainsi que la **réabsorption rénale du Ca<sup>2+</sup>** et l'**excrétion rénale du PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>**. La déminéralisation osseuse provoquée par la fixation de la PTH sur son récepteur PTH1R va entraîner la libération de Ca<sup>2+</sup> et de PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> dans le sang suite à la déminéralisation de l'hydroxyapatite des os. Dans les reins, la fixation de la PTH à PTH1R a plusieurs effets. Au niveau du tubule contourné distal, cette fixation favorise la réabsorption de Ca<sup>2+</sup> et de magnésium. Au niveau du tubule contourné proximal, cette fixation entraîne une diminution de la réabsorption du PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> (via les cotransporteurs NaPi de type 2), et une augmentation de l'activité de la 25-hydroxyvitamine D 1- $\alpha$  hydroxylase, favorisant ainsi la formation de **1,25-dihydroxyvitamine D**. La fixation de la PTH au PTH1R permet donc une augmentation de la calcémie.(17)

#### e. La vitamine D

La vitamine D peut provenir de deux sources principales : l'**alimentation** et l'**exposition aux rayons ultraviolets (UV)**. Les UV de longueur d'onde comprise entre **270 et 300 nanomètres** fournissent en temps normal plus de **80%** de la vitamine D de notre corps. Ils agissent en brisant l'anneau B du 7-déshydrocholestérol. Plusieurs réactions s'enchaînent ensuite pour aboutir à la formation de **cholécalférol** ou vitamine D<sub>3</sub>. Une proportion

moins de vitamine D provient de l'alimentation, il s'agit de la vitamine D2 ou ergocalciférol.(17)

Ces deux formes de la vitamine D ne sont, cependant, pas actives. En effet, la vitamine D nécessite d'être métabolisée en vitamine D active. Une première métabolisation se fait donc au niveau du foie par la vitamine D 25-hydroxylase qui transforme la vitamine D en **25-hydroxyvitamine D** (25-(OH)-D). La 25-(OH)-D est ensuite métabolisée dans les reins par la 25-hydroxyvitamine D 1- $\alpha$  hydroxylase en **1,25-dihydroxyvitamine D** (1,25(OH)<sub>2</sub>-D). Cette dernière forme est la forme active de la vitamine D (cf. Figure 11).(32) La 25-hydroxyvitamine D 1- $\alpha$  hydroxylase est stimulée par la PTH et inhibée par le FGF23, ce qui permet une production accrue de vitamine D sous forme active lors d'une hypocalcémie.(17,33)



**Figure 11. Schéma du métabolisme de la vitamine D.** - D'après Allgrove J., 2015, *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescent – Chapter 2, 2<sup>nde</sup> édition.*(17)

Après sa métabolisation, la 1,25(OH)<sub>2</sub>-D va se lier à son récepteur nommé VDR (*vitamine D receptor* ou récepteur de la vitamine D). Cette interaction va entraîner l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium, l'augmentation de la réabsorption rénale du calcium et du phosphate et l'augmentation de la synthèse du FGF23.(17,33) Cela favorisant la rétention du calcium et du phosphate dans le sang. De plus, la 1,25(OH)<sub>2</sub>-D va exercer un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de la PTH.

*f. Le fibroblast growth factor 23 (FGF23)*

Le *fibroblast growth factor 23* ou FGF23 est une protéine composée de 251 acides aminés et codée par un gène situé sur le chromosome 12. L'action de cette protéine se fait principalement au niveau du **tubule rénal** où elle se fixe à son récepteur **FGFR1** (*fibroblast growth factor receptor 1*). Seul, le FGF23 n'est que peu reconnu par son récepteur : celui-ci est peu spécifique. En revanche, lorsque le FGF23 est associé à son **cofacteur klotho**, le FGFR1 reconnaît beaucoup mieux son ligand. La spécificité de son récepteur étant augmentée, l'action du FGF23 sur celui-ci va donc être potentialisée grâce au cofacteur klotho.(17,34)

Le FGF23 va avoir plusieurs actions sur le métabolisme phosphocalcique. Tout d'abord, il va entraîner un effet direct sur **la réabsorption rénale de phosphate** en l'inhibant via les cotransporteurs NaPi-IIa et NaPi-IIc. Ensuite, il va inhiber la synthèse de la 1,25(OH)<sub>2</sub>-D en **inhibant la 25-hydroxyvitamine D 1-α hydroxylase rénale**. De cette inhibition découle notamment une diminution de l'absorption intestinale du phosphate et du calcium. Le FGF23 est donc une **hormone hypophosphatémiante**. Il est inhibé en cas d'hypophosphatémie et stimulé en cas d'hyperphosphatémie. Le FGF23 est également impliqué dans de nombreux autres processus tels que l'inflammation, le stockage du fer ou l'érythropoïèse.(17,35)

*g. Résumé du métabolisme phosphocalcique*

En cas d'**hypocalcémie et d'hypophosphatémie**, l'hypophosphatémie va inhiber le FGF23 tandis que l'hypocalcémie va lever l'inhibition de la PTH et donc stimuler sa synthèse. Ce faisant, la PTH va provoquer une déminéralisation osseuse afin de mobiliser le calcium et le phosphate des os. De plus, elle va stimuler la perte rénale de phosphate, la réabsorption rénale de calcium et la synthèse de 1,25(OH)<sub>2</sub>-D. La 1,25(OH)<sub>2</sub>-D va alors augmenter la réabsorption rénale et l'absorption intestinale du calcium et du phosphate (*cf.* Figure 12).

En cas d'**hypercalcémie et d'hyperphosphatémie**, l'hyperphosphatémie va lever l'inhibition du FGF23 tandis que l'hypercalcémie va inhiber la PTH. Le FGF23 entraîne alors une perte de phosphate accrue au niveau rénal. De plus, il va, en synergie avec la diminution de la PTH, inhiber la synthèse de la 1,25(OH)<sub>2</sub>-D. Cela va donc provoquer une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. Enfin, la diminution de la PTH va permettre une reminéralisation osseuse à partir du calcium et du phosphate sanguins (*cf.* Figure 13).

Il est à noter que toute variation de la calcémie n'est pas systématiquement accompagnée d'une variation similaire de la phosphatémie. Les exemples évoqués ici ne sont présents que pour comprendre le fonctionnement du métabolisme phosphocalcique.

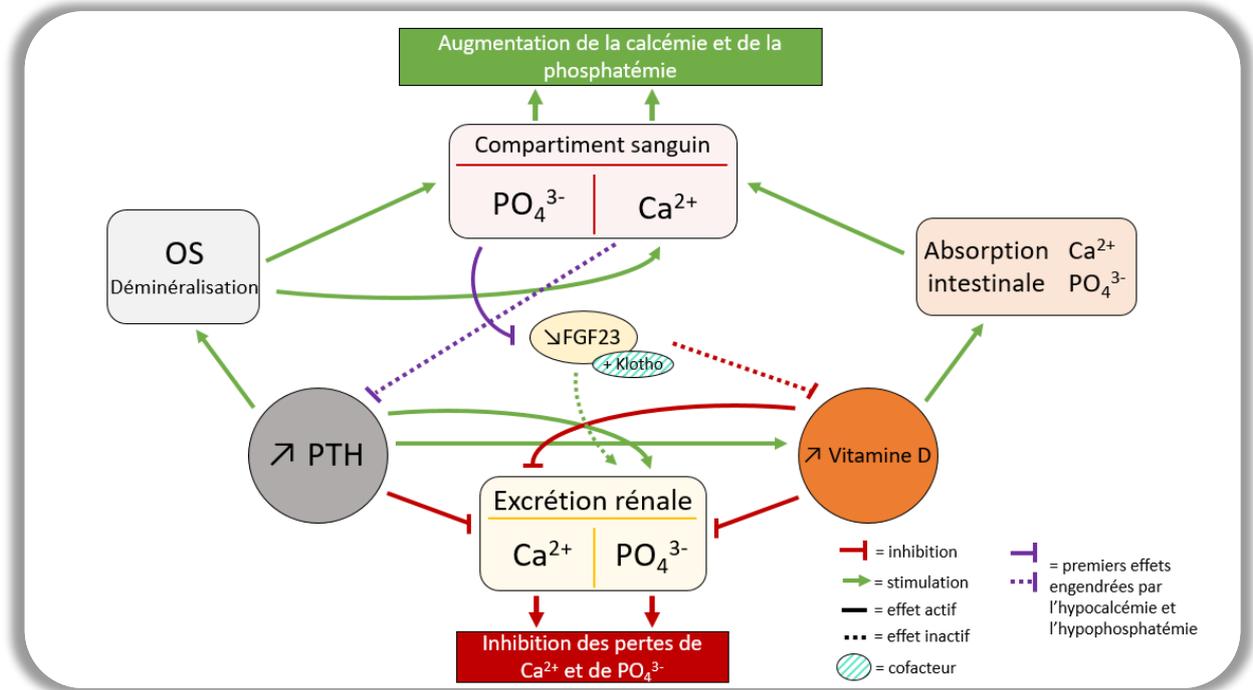


Figure 12. Schéma du métabolisme phosphocalcique en cas d'hypocalcémie et d'hypophosphatémie.

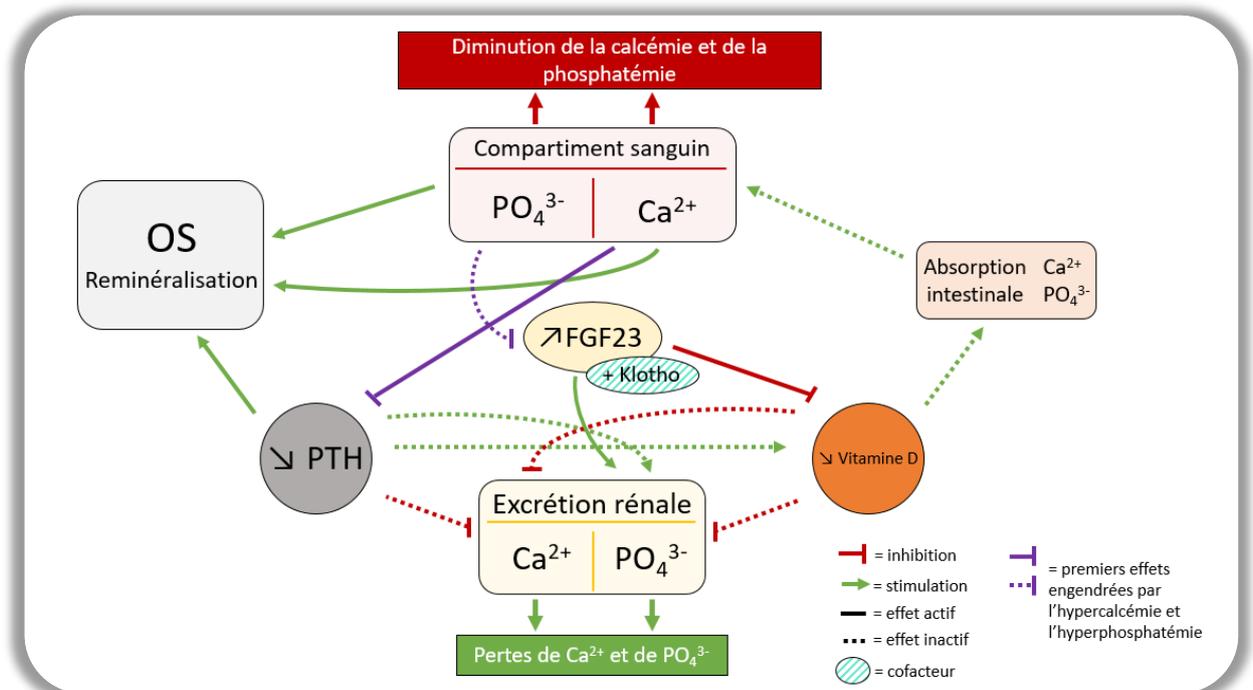


Figure 13. Schéma du métabolisme phosphocalcique en cas d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie.

## II. Les protéines G et leurs récepteurs

### a. Un peu d'histoire

L'histoire des protéines G remonte quelques années avant leur découverte. C'est tout d'abord en 1971 que le prix Nobel de médecine fut attribué à Earl Wilbur Sutherland pour avoir identifié l'adénosine monophosphate cyclique (ou AMPc) comme second messager. Il émet également l'hypothèse d'un complexe membranaire inconnu capable de reconnaître, de décoder, d'amplifier et de transmettre le signal hormonal. En 1994, ce furent Alfred Goodman Gilman et Martin Rodbell qui obtinrent le prix Nobel de médecine en mettant en évidence les protéines G.(36) Finalement, c'est en 2012 que Robert Joseph Lefkowitz et Brian Kobilka gagnèrent le prix Nobel de chimie grâce à leurs travaux sur les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).(37)

### b. Les récepteurs couplés à une protéine G

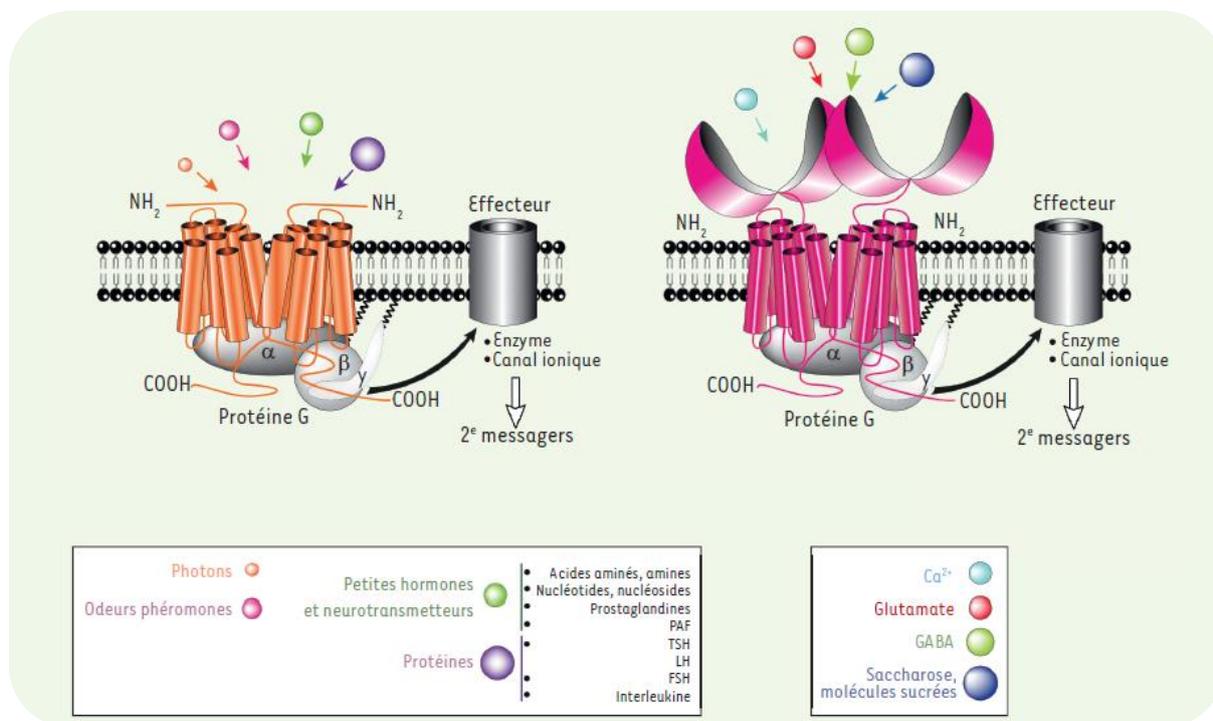
Les récepteurs couplés à une protéine G, ou RCPG, sont des récepteurs permettant la reconnaissance et la transmission de nombreux signaux environnementaux et intercellulaires tels que la lumière, le goût, l'odorat et les signaux hormonaux. Il existe de nombreux RCPG qui n'activent qu'un petit nombre de protéines G. Ils représentent, à eux seuls, au moins **3% du génome** humain.(37) De par leur nombre et leurs nombreuses implications, ils sont des cibles idéales pour certains médicaments. En 2006, environ **27% des médicaments** ciblaient un RCPG.(38)

Les RCPG sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires. Ils possèdent une extrémité N-terminale située du côté extracellulaire, et une extrémité C-terminale située du côté intracellulaire (*cf.* Figure 10). Ces récepteurs sont des homo- ou hétérodimères.(39) Ils sont classés en **5 à 6 familles** selon leur séquence primaire et la localisation du site de liaison de leurs ligands (*cf.* Annexe 2) :

- la **classe A**, qui comprend la majorité des RCPG, est elle-même divisée en 3 sous-familles (*cf.* Figure 14) ;
- la **classe B**, qui est composée de quelques récepteurs plutôt spécifiques de grosses hormones peptidiques comme le glucagon ou la **parathormone**(40) ;
- la **classe C**, qui regroupe notamment des récepteurs métabotropiques du glutamate, les récepteurs de type B de l'acide gamma-aminobutyrique et le **récepteur sensible au Ca<sup>2+</sup>** (*cf.* Figure 14);

- la classe D, qui contient les récepteurs couplés aux phéromones fongiques ;
- la classe E, qui comprend les récepteurs à l'AMPc ;
- la **classe F**, qui est composée des récepteurs homologues à « *frizzled* » et à « *smoothened* ». (41,42)

Les classes D et E sont les seules classes de RCPG absentes chez les vertébrés.

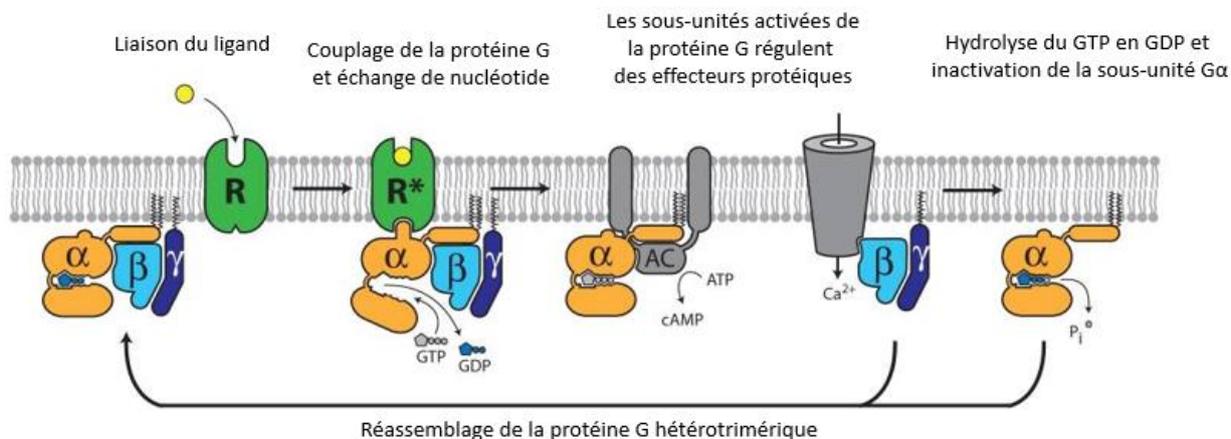


**Figure 14. Schéma des récepteurs couplés aux protéines G de type A (à gauche) et de type C (à droite) avec leurs ligands.** PAF : facteur d'activation plaquettaire ; TSH : thyrostimuline ; LH : hormone lutéinisante ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GABA : acid gamma-aminobutyrique. - D'après Bockaert J., 2012, Médecine/Sciences.(37)

### c. Les protéines G

Les protéines G sont des enzymes **hétérotrimériques** constituées de trois sous-unités **α**, **β** et **γ**. Il existe 21 types de sous-unités **α**, 6 de sous-unités **β** et 13 de **γ**, permettant pas moins de 1638 combinaisons théoriques possibles. À l'état basal, la protéine G est hétérotrimérique et porte sur sa sous-unité **α** une molécule de **guanosine 5'-diphosphate** (ou GDP). Lorsqu'un ligand agoniste se fixe sur le récepteur couplé à cette protéine G, un changement conformationnel se produit alors au sein de la protéine G. Cela permet à la sous-unité **α** de libérer son GDP pour le remplacer par une molécule de **guanosine 5'-triphosphate** (ou GTP). Le recrutement de ce GTP va entraîner une **dissociation de l'hétérotrimère** de protéine G en protéine **Gα** d'une part et **Gβγ** d'autre part (cf. Figure 15). Ces deux protéines vont alors interagir avec leurs effecteurs protéiques respectifs aboutissant à un signal

intracellulaire. La protéine  $G\alpha$  va finalement hydrolyser son GTP en GDP en libérant un phosphate inorganique ( $P_i$ ). Ainsi, la protéine G hétérotrimérique peut de nouveau se reformer.(43–45)

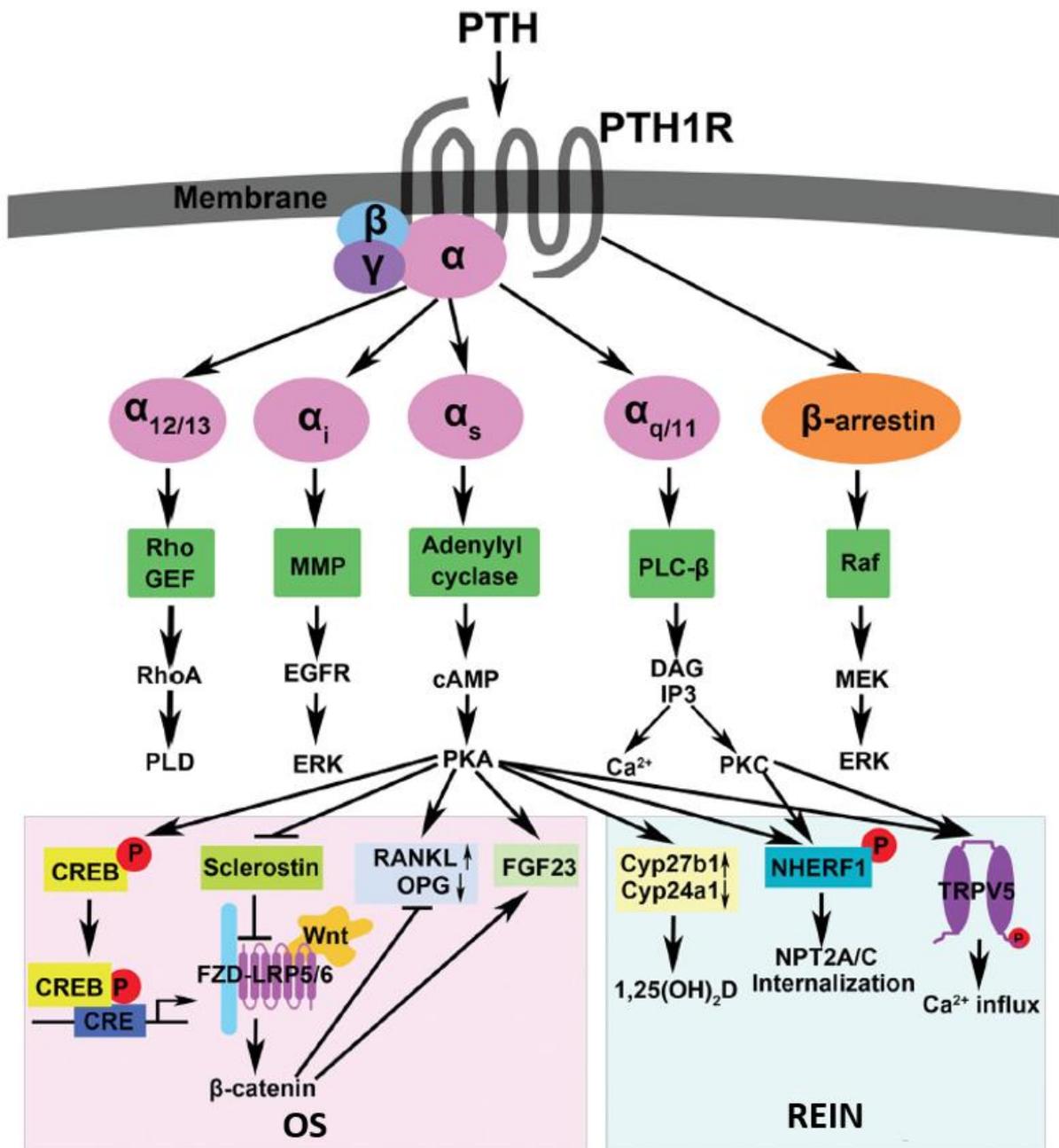


**Figure 15. Cycle d'activation d'une protéine G couplée à son récepteur.** La liaison d'un ligand agoniste sur son récepteur entraîne l'échange d'un GDP par un GTP sur la sous-unité  $\alpha$ . Cet échange permet la dissociation de  $G\alpha$  et  $G\beta\gamma$  qui vont réguler leurs effecteurs protéiques (ici l'adénylate cyclase (AC) pour  $G\alpha$  et un canal ionique au calcium pour  $G\beta\gamma$ ). L'hydrolyse du GTP de  $G\alpha$  en GDP permet à la protéine G hétérotrimérique de se reformer. Traduit d'après Rasmussen et al., 2011, Nature.(43)

#### d. La sous-unité $G\alpha_s$

Comme évoqué précédemment, il existe **21 types** de sous-unité  $\alpha$  de la protéine G. Parmi ces types, il existe quatre grandes familles de protéine  $G\alpha$  :  **$G\alpha_s$** ,  **$G\alpha_{i/o}$** ,  **$G\alpha_q$**  et  **$G\alpha_{12/13}$** . Les protéines  $G\alpha_s$  (s pour stimulatrices), après avoir échangé leur GDP contre un GTP et s'être dissociées de  $G\beta\gamma$ , vont activer de nombreux effecteurs protéiques dont le principal est **l'adénylate cyclase**. Cette dernière permet la formation d'**AMPc** à partir d'ATP.(46) L'AMPc ainsi formée va faire office de second messenger permettant une multitude de cascades de réactions notamment par l'activation de la **protéine kinase A** (ou PKA).(44,47)

La plupart des RCPG sont couplés à plusieurs protéines G différentes et peuvent les activer simultanément. C'est le cas notamment du récepteur PTH1R (cf. Figure 16).(47) La sous-unité  $G\alpha_s$  est codée par le locus GNAS.



**Figure 16. Schéma simplifié de la cascade d'activation liée à la stimulation de PTH1R par son ligand.** PKA/C : protéine kinase A/C ; cAMP : AMPc ; adenylyl cyclase : adénylate cyclase. L'activation de la protéine Gas entraîne la stimulation de l'adénylate cyclase qui produit de l'AMPc permettant l'activation de la PKA. La PKA va alors activer de nombreuses voies métaboliques permettant la déminéralisation osseuse dans l'os et l'excrétion accrue de phosphate ainsi que la réabsorption accrue de calcium dans les reins. La voie des  $\beta$ -arrestines est une voie à part qui ne nécessite pas l'action des protéines G. Cette voie permet à la fois la régulation spatio-temporelle de la signalisation du récepteur activé, la désensibilisation et le recyclage du RCPG. - Traduit d'après Bastepe M. et al., 2017, *Journal of Molecular Endocrinology*.(47)

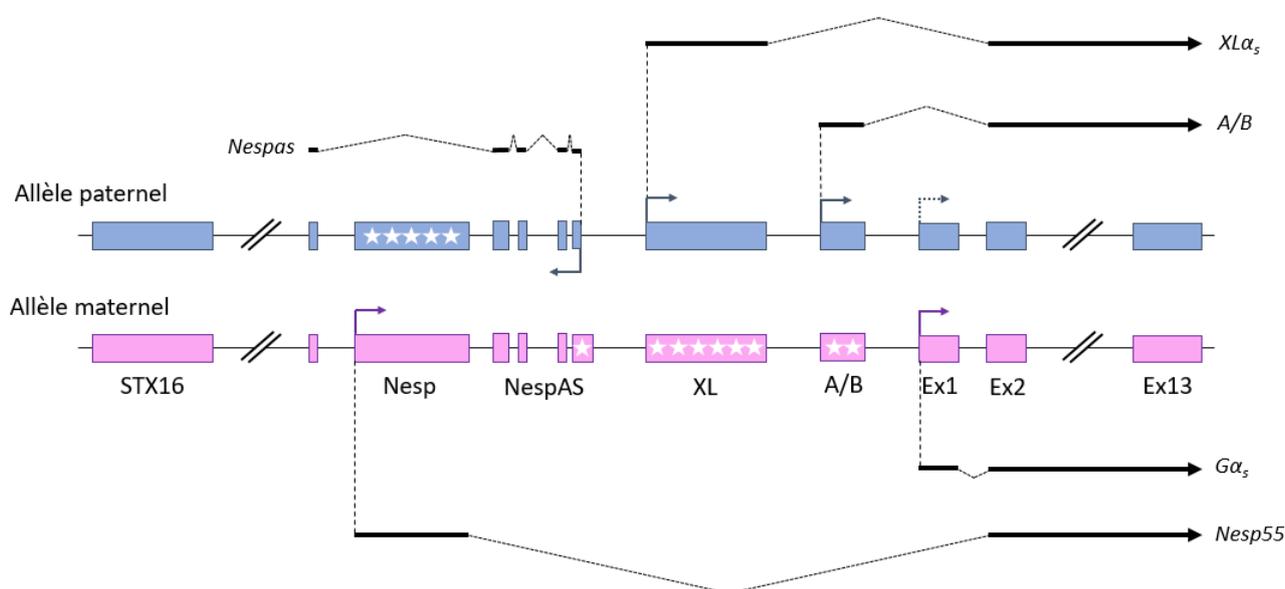
### III. Locus *GNAS*

#### a. Structure et organisation

Le locus *GNAS* (*guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide 1*) est un ensemble de gènes de 71,45 kb situé sur le bras long du chromosome

20 en position **20q13.32** et de localisation génomique g.57414794\_57486249. Le gène *GNAS* à proprement parler est composé de 13 exons.(48) Cependant, le locus *GNAS* est plus complexe et fait appel à la fois à l'**épissage alternatif** et à l'**empreinte parentale**. En effet, au sein du locus *GNAS* sont présents différents exons faisant office d'exons 1 spécifiques. Ils se raccordent ensuite aux exons 2 à 13 de *GNAS* lors de la transcription. Cela permet de produire différents ARNm codant pour les protéines : **Gα<sub>s</sub>**, **XLα<sub>s</sub>** (isoforme extralarge de Gα<sub>s</sub>) et **Nesp55** (une protéine *chromogranin-like*) (cf. Figure 17). De plus, deux autres ARN peuvent être formés à partir de ce locus : un ARN non-codant **A/B**, entraînant une diminution de l'expression de l'ARNm de Gα<sub>s</sub>, et un ARN anti-sens **NespAS** dont le rôle est encore inconnu.(49,50)

En plus de cet épissage alternatif, l'empreinte parentale régit la transcription au sein du locus *GNAS*. Au niveau de l'allèle paternel, l'exon Nesp est méthylé empêchant sa transcription, et donc, la production de Nesp55. La région A/B n'étant pas méthylée au sein de l'allèle paternel, le transcrit A/B sera favorisé par rapport au transcrit Gα<sub>s</sub>. Au niveau de l'allèle maternel, les exons NespAS, XL et A/B étant méthylés, il n'y aura aucune production de protéine XLα<sub>s</sub>, d'ARN A/B ni d'ARN anti-sens NespAS. En revanche, la région A/B étant méthylée, la production de Gα<sub>s</sub> sera facilitée au sein de cet allèle (cf. Figure 17).(49,50)



**Figure 17. Locus *GNAS* : épissage alternatif et empreinte parentale.** Le schéma n'est pas à l'échelle. Les étoiles blanches représentent les zones méthylées de l'ADN. On note la différence de transcription entre l'allèle paternel et l'allèle maternel due aux régions de méthylation différentielle (DMR).

Dans la plupart des tissus, le transcrit Gα<sub>s</sub> est exprimé par les deux allèles. Cependant, il existe des tissus où **seul l'allèle maternel est exprimé** pour ce transcrit, tels que le **tissu**

**adipeux**, le **tubule rénal proximal**, la **thyroïde**, les **gonades**, le **noyau paraventriculaire de l'hypothalamus** et l'**hypophyse**.(51–56)

b. Fonctions du locus *GNAS*

Comme évoqué précédemment, le locus *GNAS* code pour différentes protéines. La protéine principale codée par ce locus est la **protéine  $G\alpha_s$** . Cette dernière est une protéine **ubiquitaire** essentielle à de nombreux récepteurs de la famille des **RCPG**, comme le PTH1R. En effet, la protéine  $G\alpha_s$ , après fixation d'un agoniste sur son RCPG, va activer une adénylate cyclase permettant la production d'**AMPc**, elle-même entraînant une cascade de réactions (cf. Figure 15). Cette protéine est exprimée de manière **bi-allélique**, c'est-à-dire à la fois par l'allèle maternel et l'allèle paternel. Mais la protéine  $G\alpha_s$  n'est pas la seule à être codée par le locus *GNAS*, ainsi, la **protéine  $XL\alpha_s$**  vient elle aussi de ce locus.  $XL\alpha_s$  est un isoforme de grande taille, dit « **extra-large** », de la protéine  $G\alpha_s$ , dont elle diffère via son extrémité N-terminale. Elle est exprimée principalement dans les **tissus neuroendocriniens** et le **système nerveux** et uniquement par l'**allèle paternel**, puisque son exon 1 est soumis à empreinte maternelle (cf. Figure 17). **Nesp55** (*neuroendocrine secretory protein 55* ou protéine sécrétrice neuroendocrinienne 55) est une protéine codée par le locus *GNAS* et exprimée exclusivement par l'**allèle maternel**. C'est une protéine appartenant à la famille des **granines** (*chromogranin-like*). (57–59)

En plus de ces trois protéines, le locus *GNAS* code également deux ARN non-codant : **A/B** et **NespAS**. Ces deux ARN sont **ubiquitaires** et exprimés uniquement par l'**allèle paternel**. Les transcrits A/B et  $G\alpha_s$  semblent être en **compétition** pour leur expression. En effet, sur l'allèle paternel où A/B n'est pas méthylé, théoriquement, les deux transcrits devraient être exprimés. Cependant, l'expression du transcrit A/B est favorisé par rapport à celui de  $G\alpha_s$  sur l'allèle paternel. Cela peut s'expliquer par l'existence d'une compétition entre ces deux transcrits : A/B se situant en amont de l'exon 1 de  $G\alpha_s$ , il sera donc privilégié. Si bien que même si l'expression de  $G\alpha_s$  se fait de manière bi-allélique, dans certains tissus le transcrit  $G\alpha_s$  sera plus souvent exprimé par l'allèle maternel que par l'allèle paternel.

c. Régulation du locus *GNAS*

Le mécanisme principal régulant le locus *GNAS* est l'empreinte parentale. Comme vu précédemment, il existe plusieurs **régions de méthylation différentielle** ou **DMR** (*differentially methylated regions*) au sein de ce locus. Ces DMR se situent au niveau des exons

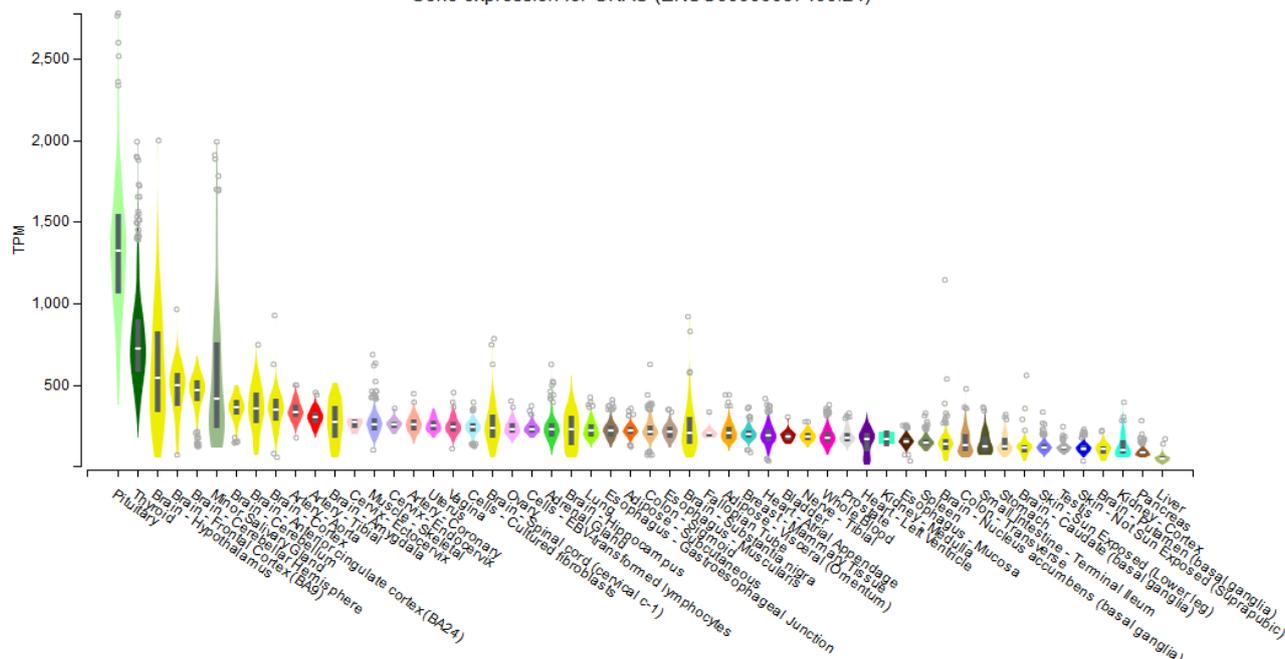
1 de tous les transcrits du locus à l'exception du transcrit  $G\alpha_s$  (cf. Figure 17). La méthylation au niveau de ces DMR est contrôlée par des **régions de contrôle de l'empreinte** ou **ICR** (*imprinting control regions*). À l'heure actuelle, seules deux ICR sur le locus *GNAS* ont été décrites chez l'Homme.

La première, et la plus connue, est localisée au sein du gène ***STX16*** (syntaxine 16) lui-même situé en amont du locus *GNAS*. *STX16* est un gène qui n'est pas lui-même soumis à empreinte parentale. Il a été observé que des **délétions** au niveau de ce gène, **sur l'allèle maternel**, entraînent une **perte de méthylation** de la **région A/B** sur cet allèle. Cette perte de méthylation favoriserait la formation du transcrit A/B au dépend du transcrit  $G\alpha_s$  sur l'allèle maternel. Ceci entraînerait alors une **résistance à la PTH** conduisant à une pathologie nommée pseudohypoparathyroïdie de type Ib (voir chapitre IV. La pseudohypoparathyroïdie de type Ib).(60,61)

La seconde ICR est localisée au sein du locus *GNAS*. Elle comprend au moins les **exons 3 et 4 de NespAS** et contrôle la méthylation de **l'entièreté du locus**. Plusieurs délétions comprenant cette région ont été étudiées et aboutissent, généralement, à une perte de méthylation de  $XL\alpha_s$ , A/B et de NespAS. En revanche, Nesp55 est soit hypo- soit hyper-méthylé suivant la variation mise en jeu.(61–64)

Le locus *GNAS* est un locus complexe possédant plusieurs DMR contrôlées par plusieurs ICR. De ce fait, de nombreuses anomalies de méthylation ont été recensées dont les causes ne sont, à l'heure actuelle, pas encore connues. Il existe donc sûrement aujourd'hui des ICR du locus *GNAS* qu'il reste à découvrir.

Bien que le locus *GNAS* soit exprimé de manière **ubiquitaire** (cf. Figure 18), il existe une **régulation tissulaire** de l'expression de ses différents transcrits. Ainsi, suivant la localisation tissulaire, un transcrit pourra être plus fortement exprimé, comme  $XL\alpha_s$  dans les tissus neuroendocriniens ou dans le système nerveux. Un allèle pourra aussi être favorisé par rapport à un autre comme **l'allèle maternel** est favorisé dans le **tissu adipeux**, le **tubule rénal proximal**, la **thyroïde**, les **gonades**, le **noyau paraventriculaire de l'hypothalamus** et **l'hypophyse**.(51–56)



**Figure 18. Expression du gène GNAS suivant les tissus.** TPM : transcrits par million. On peut noter ici l'expression ubiquitaire du gène GNAS malgré une intensité d'expression du gène plus importante pour l'hypophyse, la thyroïde et le système nerveux centrale. - D'après GTEXPortal.

#### d. Locus GNAS et pathologies associées

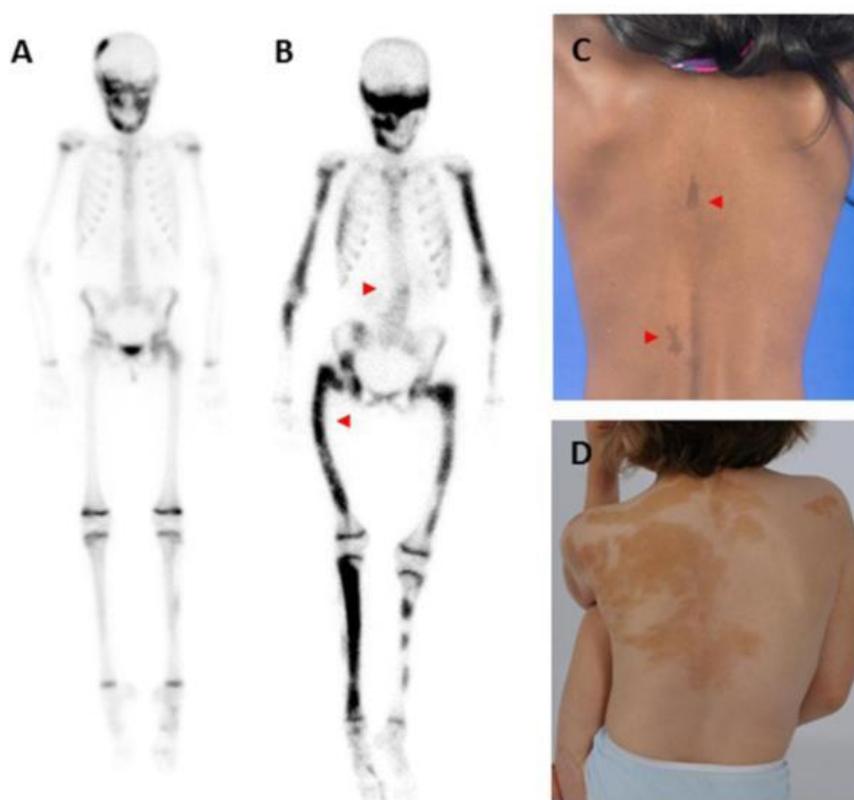
La protéine principale codée par le locus GNAS est la protéine  $G\alpha_s$ . Cette protéine est essentielle à de nombreux niveaux, notamment par son couplage aux RCPG. Il apparaît alors évident qu'une modification du locus GNAS est à même de provoquer une pathologie associée à la modification de la protéine  $G\alpha_s$ . Les pathologies du locus GNAS sont le plus souvent constitutionnelles : **pseudohypoparathyroïdies, hétéroplasie osseuse progressive, syndrome de McCune-Albright, hyperplasie macronodulaire surrénalienne ACTH-indépendante (AIMAH) et disomie uniparentale maternelle du chromosome 20 (UPD(20)mat).**(60,65–77) Cependant ce locus est parfois également associé à des **adénomes** et des **tumeurs hypophysaires.**(78–80)

Les **pseudohypoparathyroïdies** ou **PHP** sont des pathologies autosomiques dominantes rares caractérisées par une **résistance à la parathormone** (voir chapitre IV. La pseudohypoparathyroïdie de type Ib). Cette résistance provoque des modifications similaires aux hypoparathyroïdies telles une hypocalcémie et une hyperphosphatémie, mais sans diminution de la parathormone. Les PHP sont divisées en deux types : le type I, lui-même divisé en trois sous types Ia, Ib et Ic, et le type II. La **pseudohypoparathyroïdie de type Ia** est étroitement liée à une autre pathologie : la **pseudopseudohypoparathyroïdie** ou **PPHP**. Ces

deux pathologies ont toutes les deux la même origine : une mutation au sein de l'un des exons codant la protéine  $G\alpha_s$ . La différence entre ces deux pathologies réside dans le fait que la protéine  $G\alpha_s$  soit exprimée de manière différentielle entre son allèle maternel et son allèle paternel. Ainsi, pour une **même mutation**, suivant qu'elle soit sur l'allèle maternel ou sur l'allèle paternel, elle entraînera respectivement une PHP de type Ia, avec une **résistance hormonale** notamment à la PTH, ou une PPHP, n'engendrant **aucune résistance hormonale**. La **pseudohypoparathyroïdie de type Ib** est liée à une modification de la méthylation du locus *GNAS*. Tout comme son homologue de type Ia, le phénotype du patient va être modifié suivant l'allèle atteint par l'altération de la méthylation. En effet, seuls les patients possédant une altération de la méthylation sur l'allèle maternel auront une PHP de type Ib. Il est à noter que cette modification de méthylation inclut toujours une **perte de méthylation de A/B** sur l'allèle maternel.(81) Une altération de la méthylation au niveau de l'allèle paternel n'entraînera généralement pas de modification du phénotype sauf en cas de **disomie uniparentale maternelle du chromosome 20 (UPD(20)mat)**. La **pseudohypoparathyroïdie de type Ic** provient d'une mutation au sein de l'exon 13 codant la protéine  $G\alpha_s$  sur l'allèle maternel. La différence avec la PHP de type Ia se fait ici par la **bioactivité *in vitro* de la protéine  $G\alpha_s$** . Celle-ci est **normale** dans le cadre d'une PHP de type Ic mais diminuée dans la PHP de type Ia.(82,83) La **pseudohypoparathyroïdie de type II** est une pathologie mal connue et très rare. Elle se différencie du type I par son excrétion urinaire d'AMPc normale. Aucune anomalie génétique n'a été identifiée à ce jour comme étant la cause d'une PHP de type II.(84)

L'**hétéroplasie osseuse progressive** ou **POH** (*progressive osseous heteroplasia*) est une pathologie autosomique dominante extrêmement rare. Elle est, comme la PPHP, provoquée par une mutation de l'un des exons codant la protéine  $G\alpha_s$  sur l'**allèle paternel**. L'inactivation de cette protéine sur l'allèle paternel entraîne, chez les patients atteints de POH, une ossification progressive **cutanée**, s'étendant ensuite au niveau **sous-cutanée**, puis atteignant les **fascias** et **tissus musculaires profonds**.(85) La POH et la PPHP ont la même cause génétique, mais une présentation clinique différente. L'**ostéodystrophie héréditaire d'Albright** (AHO), régulièrement retrouvée chez les patients atteints de PPHP, n'est quasiment jamais présente chez ceux atteints de POH. Cependant, la causalité génétique étant identique et le phénotype clinique étant proche, Bastepé *et al.* ont suggéré que la POH pouvait être une **présentation extrême** d'AHO observée chez les patients atteints de PPHP.(59)

Le **syndrome de McCune Albright** ou **MAS** est une pathologie rare, dont la prévalence est estimée **entre 1/100 000 et 1/1 000 000**.(86) Ce syndrome a pour origine une mutation somatique **post-zygotique** au sein du locus *GNAS*, au niveau du triplet codant pour l'**arginine** en position **201** de la protéine  $G\alpha_s$ .(72,73) Cette origine post-zygotique explique que ce syndrome soit retrouvé en **mosaïque** chez les patients atteints. Il n'a été retrouvé aucun patient possédant une mutation identique de manière homogène, ce qui semble suggérer qu'une telle **mutation germinale** serait **incompatible avec la vie**. La mutation entraînant le MAS ne provoque pas de perte d'activité de la protéine  $G\alpha_s$ . Au contraire, elle engendre une **suractivation** de la protéine qui va produire de l'**AMPc en excès**. Le MAS est défini par une triade de symptômes cliniques comprenant une **dysplasie fibreuse des os**, des **tâches cutanées « café au lait »** et une **puberté précoce** (cf. Figure 19).(87) Cependant la clinique des patients atteints est hétérogène et peut inclure d'autres désordres hormonaux comme une hyperthyroïdie, un syndrome de Cushing ou un gigantisme hypophysaire.(86,88)



**Figure 19. Mosaïcisme dans le syndrome de McCune Albright.** Les images A et B sont des scintigraphies osseuses au technétium 99. Physiologiquement, le traceur est capté plus fortement au niveau des plaques de croissance dans les extrémités et dans les côtes. Les zones additionnelles de forte concentration en traceur sont des zones de dysplasie fibreuse. Sur l'image A la dysplasie est légère et concentrée sur le crâne et le fémur droit. À l'inverse, sur l'image B, la dysplasie est sévère et s'étend sur la majorité du squelette. Les flèches rouges pointent une scoliose et une déformation du col du fémur dénommée « coxa vara ». Les images C et D montrent des tâches café au lait typiques. Elles ont des bords irréguliers, respectent la ligne médiane du corps et suivent le chemin de la migration cellulaire embryonnaire. Les tâches café au lait peuvent être petites et discrètes comme sur l'image C (flèches rouges). Ou, à l'inverse, elles peuvent provoquer de larges zones de pigmentation comme sur l'image D. - D'après Robinson et al., 2016, Current Osteoporosis Reports.(85)

L'**hyperplasie macronodulaire surrénalienne ACTH-indépendante** ou **AIMAH** (*ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia*) est une pathologie rare de prévalence estimée **inférieure à 1/1 000 000**.(89) Il s'agit d'une cause rare de syndrome de Cushing représentant moins de 1% des cas de cette maladie. Elle est provoquée par une mutation acquise, dans le tissu surrénalien, du triplet codant pour l'**arginine** en position **201** de la protéine  $G\alpha_s$ .(74,75) Tout comme dans le MAS, la mutation va entraîner une suractivation de la protéine  $G\alpha_s$  et donc une production en excès d'AMPc dans ce tissu. L'AIMAH est caractérisée par l'apparition de **multiples nodules corticosurrénaux bilatéraux** provoquant un syndrome de Cushing.(89,90)

La **disomie uniparentale maternelle du chromosome 20** ou **UPD(20)mat** est une pathologie rare dans laquelle les patients atteints présentent deux chromosomes 20 maternels au lieu d'une paire de chromosome 20 provenant de chacun des deux parents. Cette pathologie entraîne un **syndrome de Silver-Russell**, soit un retard de croissance intra-utérin, un aspect caractéristique du visage et une asymétrie des membres.(76,77)

Des anomalies génétiques au sein du locus *GNAS* ont également été retrouvées et mises en cause dans des **adénomes** et **tumeurs hypophysaires**. Des mutations acquises sur le triplet codant la **glutamine** en position **207** de la protéine  $G\alpha_s$  entraîneraient une **activation constitutive** de cette protéine en inhibant son activité GTPase. Elle agirait alors comme un « **driver oncogénique** », soit une protéine oncogène.(78–80)

#### IV. La pseudohypoparathyroïdie de type Ib

Le terme pseudohypoparathyroïdie (PHP) définit une pathologie caractérisée par une **résistance à la parathormone** entraînant un phénotype ressemblant à une hypoparathyroïdie (hypocalcémie et hyperphosphatémie) mais avec un taux de PTH anormalement élevé. Il existe quatre formes de PHP : les types Ia, Ib, Ic et le type II. À l'exception de la PHP de type II, toutes les PHP sont des maladies génétiques autosomiques dominantes. Les PHP sont des maladies rares avec une prévalence estimée, toutes PHP confondues, d'environ 1 à 9/1 000 000.(91–93)

##### a. Les différentes formes de pseudohypoparathyroïdies

Les pseudohypoparathyroïdies sont dites de type I ou de type II suivant les taux urinaires de phosphate et d'AMPc en réponse à une injection de parathormone exogène. En effet, chez une personne saine, une injection de PTH exogène entraînera une excrétion

urinaire accrue de phosphate et d'AMPc. En revanche, chez une personne atteinte de **PHP de type I**, l'excrétion urinaire va révéler des taux faibles de phosphate et d'AMPc malgré une injection de PTH exogène. Cette absence de réponse biologique signe un dysfonctionnement en amont de la formation d'AMPc (ici, cela concerne la protéine  $G\alpha_s$ ).

La **pseudohypoparathyroïdie de type Ia** est une pathologie qui apparaît suite à une anomalie génétique au niveau de l'un des treize exons codant la protéine  $G\alpha_s$ , sur l'allèle maternel du gène *GNAS*. Elle se définit par une **résistance multi-hormonale**, notamment à la PTH et à la **TSH** (*thyroid-stimulating hormone* ou thyroestimuline). La résistance à la TSH, souvent décelée plus tôt que la résistance à la PTH, peut conduire à un diagnostic erroné d'hypothyroïdie congénitale. Les patients atteints de PHP de type Ia ont un ensemble de signes cliniques regroupés sous le terme d'**ostéodystrophie héréditaire d'Albright** ou **AHO**. L'AHO a été décrite pour la première fois par Fuller Albright *et al.* en 1942 et incluait : une **obésité** avec un **faciès rond**, une **petite taille**, des **ossifications sous-cutanées**, une **brachydactylie de type E** et un **retard mental** (*cf.* Figure 20).(94,95) Cependant la plupart de ces anomalies sont d'apparition **inconstante** chez les patients présentant une AHO. Leur petite taille est le résultat d'os courts en raison d'une **fermeture prématurée des épiphyses**, et donc, d'une période de croissance réduite. Le diagnostic se fait à la fois sur les données **cliniques, biologiques et génétiques**. Le traitement de cette pathologie est symptomatique avec une supplémentation par des métabolites ou analogues de la **vitamine D**. L'hypothyroïdie associée doit être traitée comme tout autre hypothyroïdie.(82,96)

La **pseudohypoparathyroïdie de type Ic** peut être considérée comme une **forme variante** de la PHP de type Ia. En effet, la PHP de type Ic est définie comme ayant toutes les caractéristiques cliniques et génétiques de la PHP de type Ia. Cependant, elle a une **activité de la protéine  $G\alpha_s$  normale**, lors d'un test de complémentation *in vitro* ne permettant pas de vérifier la capacité du récepteur à activer sa protéine G couplée. Dans la PHP de type Ic, c'est le couplage entre la protéine  $G\alpha_s$  et le RCPG qui va être impacté. Cela diffère de la PHP de type Ia, où la bioactivité de la protéine  $G\alpha_s$  est touchée, ce qui explique cette légère différence entre ces deux PHP. Il est à noter que l'activité de la protéine  $G\alpha_s$  n'étant quasiment jamais testée *in vitro*, la plupart des PHP de type Ic sont considérées comme étant des **PHP de type Ia**. Le diagnostic et le traitement sont les mêmes que pour la PHP de type Ia.(82,96)



**Figure 20. Caractéristiques évocatrices d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright chez une patiente atteinte de pseudohypoparathyroïdie de type Ia.** **a** – Patiente de 5 ans dont on peut observer l'aspect obèse, le faciès rond, la poitrine large, le cou et les doigts courts concordant avec sa pathologie. **b** – Main de la patiente à 5 ans montrant une brachydactylie particulièrement prononcée du 3<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> doigt. **c** – Pieds de la patiente à 5 ans montrant une brachydactylie des orteils. **d** – Radiographie de la main de la patiente à 7 ans montrant une fusion prématurée des épiphyses de la phalange distale du pouce, des phalanges intermédiaires du 2<sup>nd</sup> et du 5<sup>ème</sup> doigt, ainsi qu'un raccourcissement des métacarpes du 3<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> doigt. - D'après Nwosu et al., 2009, *Nature Reviews Endocrinology*.(93)

La **pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP)** est en quelque sorte la deuxième facette de la PHP de type Ia. Alors que cette dernière est provoquée par une mutation sur l'allèle maternel, la PPHP est causée par une mutation identique mais localisée sur l'**allèle paternel**. Cette localisation change complètement le phénotype clinique du patient, puisque la protéine  $G\alpha_s$  paternelle n'est que peu exprimée comparée à son homologue maternel. Les patients atteints de PPHP présentent des signes d'**AHO** mais **aucune résistance hormonale**. Il est notamment fréquent qu'ils aient des **ossifications sous-cutanées**. Le diagnostic se fait ici aussi sur la clinique, la biologie et la génétique. Le traitement est un traitement symptomatique de

l'AHO avec notamment une prévention et une surveillance particulière de l'apparition des ossifications ectopiques.(82,96)

La **pseudohypoparathyroïdie de type II** diffère du type I lors d'une injection de PTH exogène. Alors que chez les patients atteints de PHP de type I, l'excrétion urinaire après injection va révéler des taux faibles de phosphate et d'AMPc ; chez les patients atteints de PHP de type II, la réponse de l'**AMPc va être conservée** et seul le phosphate urinaire va rester faible. Cette réponse biologique signe un dysfonctionnement en aval de la formation d'AMPc. La protéine  $G\alpha_s$  n'est donc pas anormale et aucune mutation affectant le locus *GNAS* n'est retrouvée chez ces patients. La cause génétique exacte provoquant cette pathologie reste aujourd'hui inconnue. Cependant, il a été suggéré que la PHP de type II pourrait être **secondaire à un déficit en vitamine D** ou le résultat d'un **défaut de signalisation** en aval de la protéine  $G\alpha_s$ .(96–98)

#### *b. Phénotype clinique*

Initialement, la **pseudohypoparathyroïdie de type Ib** (ou **PHP1b**) se définit par une **résistance** hormonale isolée à la **parathormone** sans manifestation d'AHO. Il est cependant fréquent que les patients atteints de PHP1b présentent une **brachydactylie de type E** (de l'ordre de 15 à 33% des patients ; cf. Figure 20). L'activité de la protéine  $G\alpha_s$  testée *in vitro* est habituellement normale dans cette pathologie.(82,96,99) Néanmoins, il existe une **superposition clinique** entre les patients atteints de PHP de type Ia et ceux atteints du type Ib. Certains cas ont été rapportés dans la littérature démontrant que les patients atteints de PHP1b peuvent présenter plusieurs signes d'AHO, avoir une résistance modérée à la TSH et/ou une activité de la protéine  $G\alpha_s$  diminuée *in vitro*.(100–102)

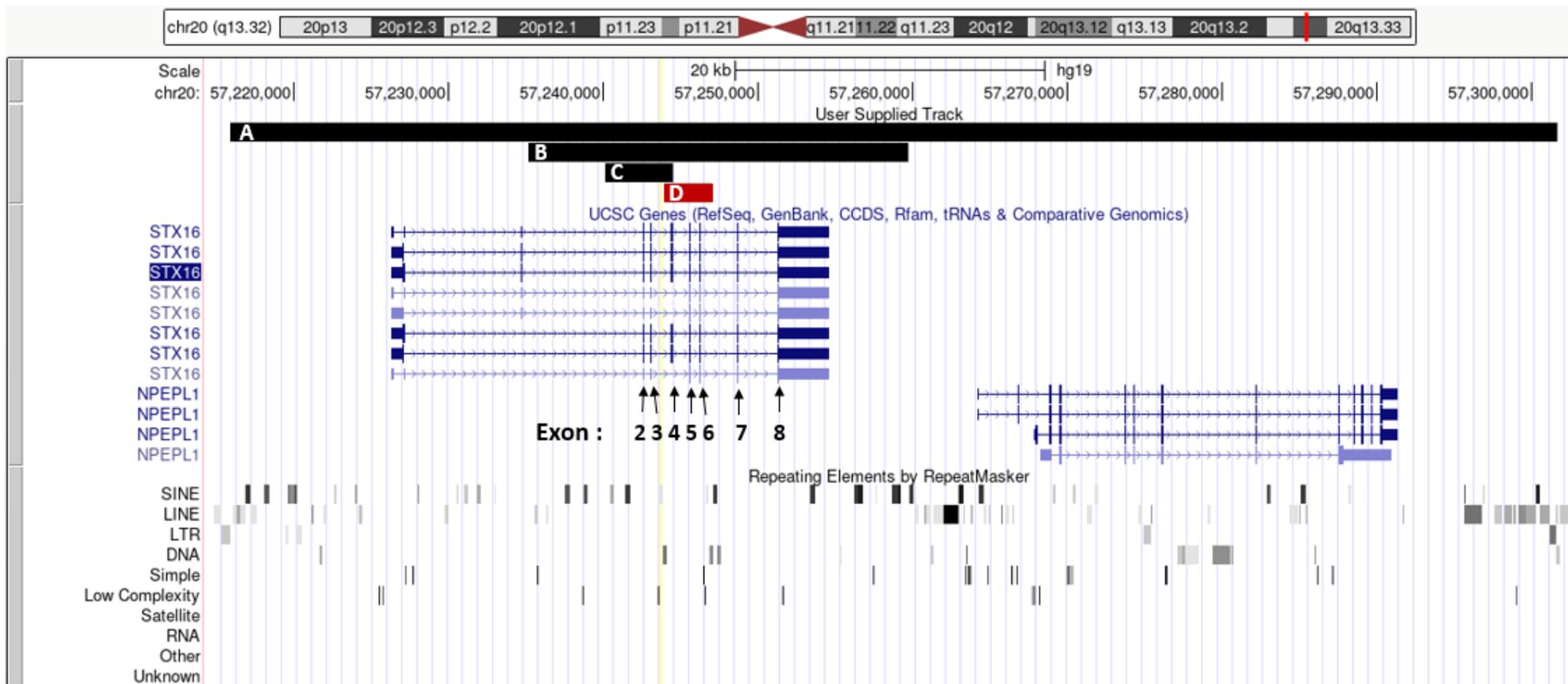
#### *c. Anomalies génétiques*

La PHP1b est toujours causée par une **anomalie de méthylation** de l'ADN au niveau du locus *GNAS*, sur l'**allèle maternel**. On distingue deux types de PHP1b : la forme héréditaire dite forme **familiale** et la forme *de novo* dite forme **sporadique**. L'anomalie provoquant cette pathologie se trouvant toujours sur l'allèle maternel, la forme héréditaire sera toujours héritée de la mère.

Classiquement, la forme familiale est causée par une **perte de méthylation isolée de la DMR A/B** sur l'allèle maternel. Dans ce cas, les autres DMR sont conservées. Diverses anomalies génétiques peuvent provoquer une PHP1b familiale. La cause la plus courante est

une **délétion d'environ 3,0 kilobases (kb)** au sein du gène *STX16*, codant la syntaxine 16.(60) Cette délétion retire les exons 4 à 6 de *STX16*, qui se trouve être une ICR essentielle pour la méthylation de la DMR A/B. D'autres délétions au sein de ce gène ont été identifiées comme étant la cause d'une PHP1b. Une délétion de **4,4 kb** retirant les exons 2 à 4, une autre de **24,6 kb** enlevant les exons 2 à 8 et une délétion-insertion, plus longue, de **87,5 kb** retirant tout le gène *STX16* ainsi que le gène *NPEPL1* ont été décrites (cf. Figure 21).(103–105) Toutes ces délétions sur le gène *STX16* provoquent une perte de méthylation isolée de la DMR A/B.

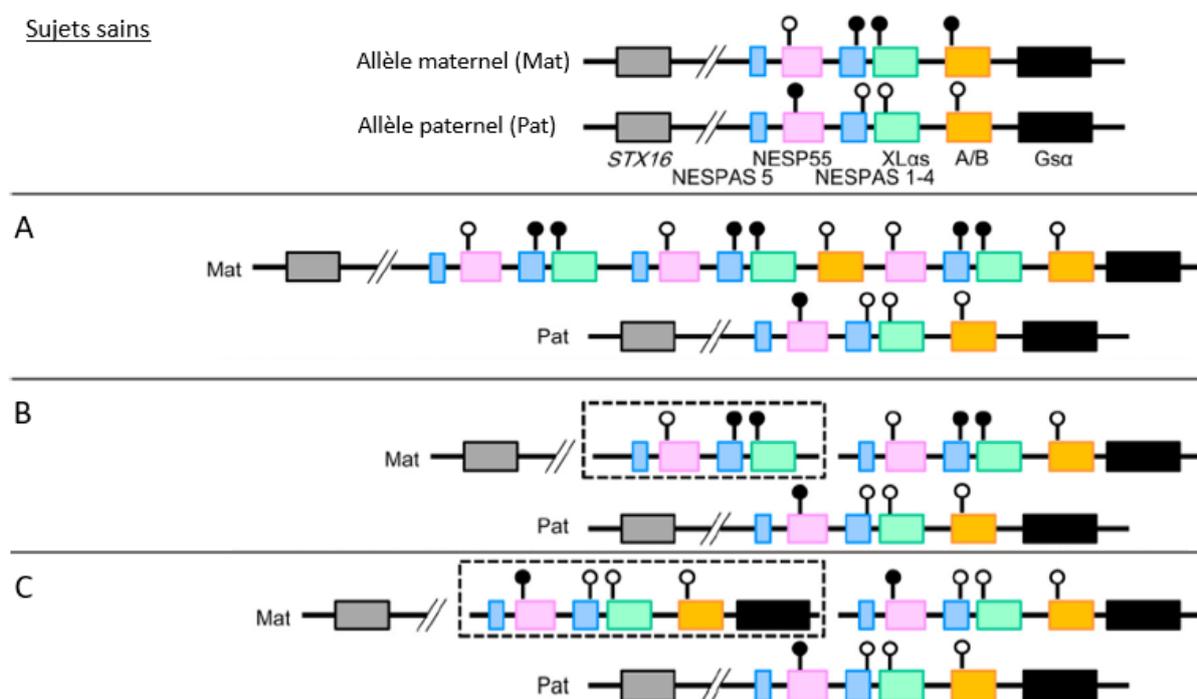
Cependant, dans les formes familiales, il a été rapporté des délétions ailleurs que dans le gène *STX16* provoquant des anomalies de méthylation variées. Une **délétion de 4,7 kb** a été rapportée englobant tout **Nesp55** ainsi que les **exons 3 et 4 de NespAS**. Une autre **délétion de 4 kb** de localisation identique à la précédente accompagnée d'une **insertion de 15 kb** entre  $X\text{L}\alpha_s$  et A/B a été décrite dans la même étude.(63) Un autre cas a été décrit possédant deux délétions, une de **37,6 kb** et l'autre de **1,4 kb**, retirant tout **Nesp55** ainsi que les **exons 3 à 5 de NespAS**.(106) Ces trois anomalies de l'ADN provoquent une **perte de méthylation** au niveau de trois DMR : **A/B,  $X\text{L}\alpha_s$  et A/B**, ainsi qu'une **perte** de la région **Nesp55** sur l'allèle maternel. Une anomalie de méthylation similaire à celle-ci mais avec un gain de méthylation **partiel** au niveau de la DMR Nesp55 a été rapportée. Elle concerne une **délétion d'environ 4,2 kb** avec une insertion de quatre nucléotides CTTT, entraînant là aussi l'ablation des **exons 3 à 4 de NespAS**.(107) Une autre **délétion de 19 kb** retire Nesp55 sans toucher aux exons de NespAS, mais modifie la transcription de NespAS en provoquant une rétention d'une partie de son intron 4.(62) Cette délétion entraîne une **perte de méthylation de la DMR A/B** et une **perte de la région Nesp55** sur l'allèle maternel sans toucher aux DMR NespAS et  $X\text{L}\alpha_s$ .



**Figure 21. Représentation des différentes délétions du gène STX16 via l'outil « UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly ».** Sur cette figure on note les quatre barres noires représentant les quatre délétions décrites dans la littérature au niveau du gène STX16. Les séquences répétées (« Repeating Elements ») sont représentées sur cette figure par les barres sous la ligne « Repeating Elements by RepeatMasker ». **A** – Délétion de 87,5 kb g.57,215,898-57,301,636delinsTATTTCTATATATTAACAATATATTAAC emportant tout le gène STX16 et NPEPL1 décrite par Yang et al., 2020, *Endocrine*(103) **B** – Délétion de 24,6 kb g.57,235,162-57,259,753del enlevant les exons 2 à 8 de STX16, décrite par Elli et al., 2014, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*(102) **C** – Délétion de 4,4 kb allant du nucléotide 704 au 5072 de AL139349 et retirant les exons 2 à 4 de STX16, décrite par Linglart et al., 2005, *American Journal of Human Genetics*(101) **D** – Délétion de 3,0 kb allant de la région répétée se situant entre les nucléotides 3,786 à 4,176 jusqu'à la région répétée s'étendant des nucléotides 6,764 à 7,154 de AL139349, décrite par Bastepe et al., 2003, *Journal of Clinical Investigation*(60). Cette dernière délétion est représentée en rouge car il s'agit de la plus fréquente cause de PHP1b familiale. Ces quatre délétions situées sur l'allèle maternel entraînent toutes une perte totale et isolée de méthylation de la DMR A/B provoquant ainsi une PHP1b.

Des anomalies autres que des délétions ont été décrites dans les formes familiales. Une **duplication** d'environ **179 kb** a été décrite affectant les régions de **Nesp55 à XL $\alpha$ <sub>s</sub>** sur le locus *GNAS* (cf. Figure 22B).(108) Cette duplication affecte également les micro-ARN 296 et 298 ainsi que le gène *NPEPL1*, mais cela ne semble pas avoir d'impact supplémentaire chez les patients atteints. Elle entraîne une **perte de méthylation de la DMR A/B**, une **perte partielle de méthylation de la DMR Nesp55** et un **gain partiel de la méthylation des DMR XL $\alpha$ <sub>s</sub> et NespAS**. Un cas possédant une **duplication-triplication-duplication** d'environ **41 kb, 37 kb et 18kb** respectivement a été rapporté.(109) Ce réarrangement complexe **duplique l'exon 5 de NespAS et A/B et triplique Nesp55 et les exons 1 à 4 de NespAS** (cf. Figure 22A). Il provoque une **perte de méthylation de la DMR A/B**, une **perte partielle de méthylation de la DMR Nesp55** et un **gain de la méthylation des DMR XL $\alpha$ <sub>s</sub> et NespAS**. Enfin, une dernière anomalie de l'ADN entraînant une PHP1b familiale a été décrite dans la littérature. Il s'agit d'une **inversion** d'environ **1,9 mégabases (Mb)** dont les points de cassure sont en 57,437,612 et en 59,320,045.(110) Cette inversion entraîne une **perte de méthylation isolée de la DMR A/B** responsable d'une PHP1b de forme familiale.

#### Sujets sains



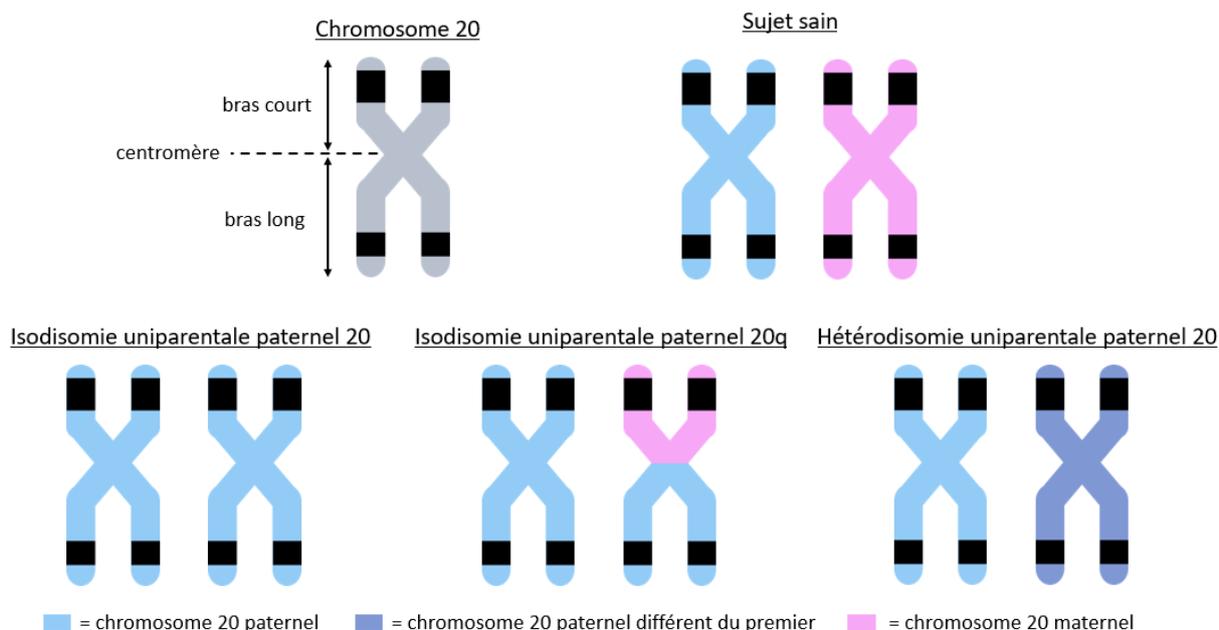
**Figure 22. Duplications et duplication-triplication-duplication retrouvées chez des patients atteints de PHP1b.** *Sujet sains* : structure génomique et profil de méthylation des allèles de *GNAS* chez des sujets sains. **A** – Patient présentant une PHP1b familiale en raison d’une duplication-triplication-duplication de 41, 37 et 18 kb respectivement. **B** – Patient présentant une PHP1b familiale en raison d’une duplication de 179 kb. **C** – Patient présentant une PHP1b sporadique en raison d’une duplication de 320 kb. Les cercles noirs, blancs et gris indiquent respectivement les DMR méthylées, non-méthylées et partiellement méthylées. Les carrés en pointillés représentent seulement les régions du locus *GNAS* dupliquées chez des patients présentant de grandes duplications dont les positions génomiques sont mal définies. Adapté et traduit de Nakamura et al., 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(107)

Parmi tous ces cas de PHP1b familiales, les délétions dans le gène *STX16* et au niveau de *Nesp55* et des exons 3 et 4 de *NespAS* ont permis d'identifier les deux ICR que nous connaissons aujourd'hui (voir chapitre III.c. Régulation du locus *GNAS*).

En ce qui concerne les formes du **chromosome 20 entier (UPD(20)pat)** ou seulement de son **bras long (UPD(sporadiques de PHP1b, peu de variations de l'ADN ont été retrouvées.** En revanche, plusieurs cas d'**isodisomie uniparentale paternelle 20q(pat)** ont été rapportés comme étant la cause de PHP1b sporadiques.(67,111) Cette anomalie se définit par le fait de ne pas avoir un chromosome 20 paternel et un autre maternel mais : soit deux chromosomes 20 paternels isolés et identiques ; soit un chromosome 20 paternel ainsi qu'un chromosome 20 recombiné, dont le bras court correspond à une origine maternelle et le bras long à une origine paternelle (*cf.* Figure 23). Mais il existe aussi des cas d'**hétérodisomie uniparentale paternelle** du chromosome 20 (**UHD(20)pat**).(112) Cette dernière anomalie génétique correspond à la présence de **deux chromosomes 20 paternels différents** sans chromosome 20 maternel (*cf.* Figure 23). Ces anomalies entraînent toutes une **perte de méthylation** au niveau des **DMR A/B, XL $\alpha$ s et NespAS** ainsi qu'un **gain de méthylation de la DMR Nesp55**.

En plus de ces grands réarrangements génomiques, une **duplication** d'environ **320 kb** a été décrite comme cause d'une PHP1b sporadique (*cf.* Figure 22C).(108) Cette duplication touche tout le locus *GNAS* et affecte au minimum quatre autres gènes : *TH1L*, *CTSZ*, *TUBB1* et *ATP5E*. Au niveau épigénétique, elle provoque également une **perte de méthylation** au niveau des **DMR A/B, XL $\alpha$ s et NespAS** ainsi qu'un **gain de méthylation de la DMR Nesp55**.

Un grand nombre de cas de pseudohypoparathyroïdie de type Ib sous forme sporadique ont été décrits, sans que l'on retrouve d'anomalie spécifique de l'ADN expliquant les anomalies de méthylation. Tous les cas sporadiques semblent cependant avoir plus ou moins les mêmes anomalies de méthylation de l'ADN : **une perte de méthylation complète de la DMR A/B**, une **perte de méthylation complète ou partielle des DMR XL $\alpha$ s et NespAS**, et un **gain de méthylation complet ou partiel de la DMR Nesp55**.



**Figure 23. Schéma des différentes iso- ou hétérodisomie paternelles touchant le chromosome 20 chez des patients atteints de PHP1b sporadiques.** Il est à noter que le locus *GNAS* se situe en position 20q13.32 soit un peu en dessous de la barre noire située sur le bras long du chromosome 20. La différence entre une isodisomie paternelle du chromosome 20 entier et une hétérodisomie paternelle réside dans le second chromosome 20 paternel. En effet, dans une UPD(20)pat le second chromosome est une copie du premier alors que dans une UHD(20)pat, c'est la paire de chromosomes 20 paternels entière qui est retrouvée chez nos patients.

#### d. Diagnostic

En 2018, le **premier consensus international** relatif au **diagnostic** et au **traitement** des pseudohypoparathyroïdies et pathologies associées a été publié.(96) C'est sur la base de ce consensus que la stratégie diagnostic de la PHP1b va être développée dans les paragraphes suivants. Cependant, il faut savoir que l'on doit d'abord diagnostiquer une PHP avant d'établir le type de celle-ci.

Le diagnostic de la PHP est avant tout un diagnostic **clinique** et **biochimique**. L'histoire familiale ainsi que l'âge du patient doivent être pris en considération. **Les critères cliniques et biochimiques majeurs** pour le diagnostic de PHP sont :

- une **résistance à la PTH** ;
- et/ou des **ossifications sous-cutanées** pouvant inclure des atteintes plus profondes ;
- et/ou une **obésité précoce** (avant l'âge de deux ans) associée à une résistance à la TSH ou à l'un des critères du dessus ;
- et/ou une **AHO** ;
- avec ou sans histoire familiale.

La **résistance à la PTH** est définie comme l'association d'une **hypocalcémie** et d'une **hyperphosphatémie** avec des **taux élevés de parathormone** sérique, sans déficit en vitamine D, et quand la magnésémie et la fonction rénale sont normales. Cette résistance devrait être suspectée quand le taux de PTH sérique est à, ou au-dessus de la limite normale supérieure, associé à des taux normaux de 25-(OH)-D et une hyperphosphatémie, même sans hypocalcémie franche. Il est à noter que la résistance à la PTH et ses modifications biochimiques associées (au niveau du phosphate, du calcium et de la parathormone), peuvent être variables. De ce fait, des **tests répétés** peuvent être requis pour détecter une résistance à la PTH.

L'**ostéodystrophie héréditaire d'Albright** devrait être basée sur les critères suivant :

- critère majeur : **brachydactylie de type E** (avec fusion prématuré des épiphyses) ;
- critère majeur : **petite taille adulte** relativement à la taille des parents non-atteints ;
- critère additionnel : **corps trapu** ;
- critère additionnel : **faciès rond** par rapport à la fratrie et en tenant compte du degré d'obésité si présent ;
- critère additionnel : **ossifications ectopiques** (et souvent sous-cutanées).

Tous les critères d'AHO ne sont pas obligatoirement présents et peuvent évoluer avec le temps chez un individu atteint. L'**obésité**, le **retard de croissance intra-utérin (RCIU)**, les **manifestations dentaires** et la **déficiência intellectuelle** ne sont présents que chez une faible proportion de patients. Ces critères ne sont donc pas requis pour le diagnostic d'AHO.

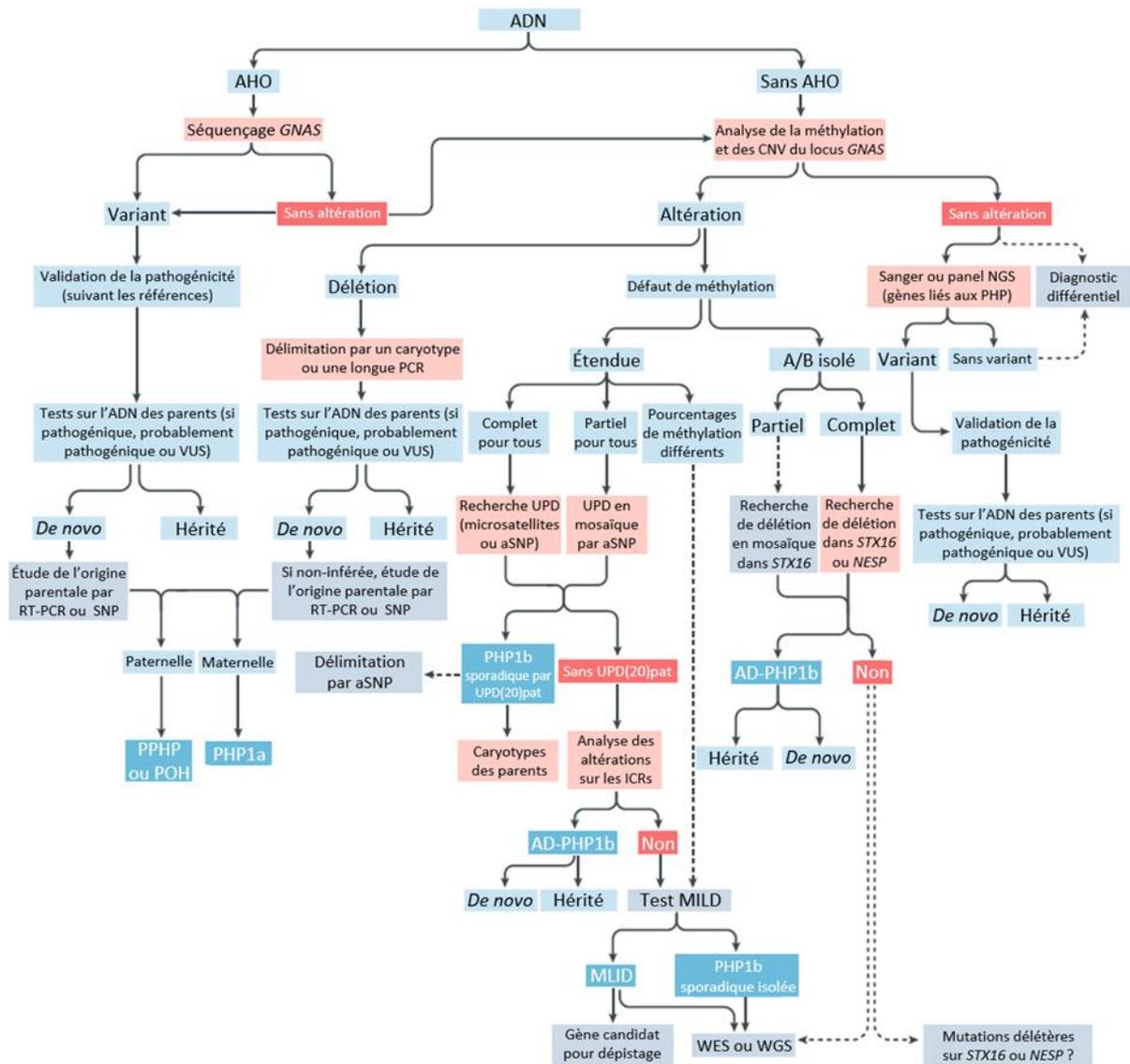
Chez les patients atteints de PHP1b, c'est la **brachydactylie de type E** qui est la plus fréquente, sans autre critère d'AHO le plus souvent. Selon les recommandations, quand cette brachydactylie est identifiée, d'autres pathologies doivent être écartées comme un **syndrome de Turner**, un **syndrome tricho-rhino-phalangien**, une **brachydactylie de type E isolée** et le **syndrome retard mental-brachydactylie**. Si elle n'est pas présente chez le nourrisson, la brachydactylie de type E devra être recherchée (cliniquement et radiologiquement) dès la petite enfance, chez tous les patients atteints de PHP ou d'une pathologie associée.

Les ossifications ectopiques devraient être considérées comme des signes spécifiques de la présence d'une **mutation du gène GNAS**. Elles ne sont donc pas présentes dans la PHP1b.

D'autres signes cliniques peuvent être en faveur d'une PHP ou d'une pathologie associée :

- **troubles endocriniens** : taux élevés de TSH, hypothyroïdie congénitale inexplicée, hypogonadisme, hypercalcitoninémie et/ou un déficit en hormone de croissance ;
- **troubles neurologiques** : déficience intellectuelle, troubles de l'audition, sténose spinale, malformation de Chiari de type 1, syringomyélie, syndrome du canal carpien et/ou craniosynostose ;
- **déficits de minéralisation** : hypoplasie de l'émail, éruption dentaire retardée ou ankylose dentaire, oligodontie ou hypodontie, âge osseux avancé, cataracte et/ou calcifications du système nerveux central.
- autres : apnée du sommeil, otites, asthme, **obésité précoce**, **RCIU** et/ou cryptorchidie.

Une fois les signes cliniques et biochimiques mis en évidence, si le diagnostic de PHP ou d'une pathologie associée est retenu, l'**identification de la cause moléculaire** devra être réalisée pour **confirmer** le diagnostic et permettre la **caractérisation** du type de PHP. Ce diagnostic génétique devrait être effectué pour tout patient présentant au moins un critère majeur de PHP. Les tests **génétiques** ou **épigénétiques** doivent être envisagés suivant les caractéristiques cliniques et la cause la plus probable de la maladie d'après l'**algorithme** ci-dessous (cf. Figure 24). Il est à noter que l'administration de PTH exogène n'est pas nécessaire mais peut être utile en recherche. De plus, le dosage de la bioactivité de la protéine  $G\alpha_s$  n'est habituellement pas requis pour le diagnostic de PHP ou d'une pathologie associée.



**Figure 24. Algorithme moléculaire pour la confirmation du diagnostic de PHP et des pathologies associées.** Si des patients présentent des signes d'AHO, des altérations génétiques sur le locus GNAS devraient être étudiées. Ceci inclus les mutations ponctuelles (séquençage), et les réarrangements génomiques (via l'amplification multiplex dépendante de la ligation de sondes (MLPA) et la puce d'hybridation génomique comparative (aCGH)). Quand un variant est trouvé, sa pathogénicité doit être confirmée en suivant les recommandations en vigueur, et, si possible, l'origine parentale devra être déterminée. **En l'absence d'AHO**, l'analyse des altérations épigénétiques devra être réalisée en priorité (via la MLPA spécifique de la méthylation (MS-MLPA)). Suivant les résultats de l'analyse de la méthylation, des analyses plus poussées seront indiquées. En cas de déficit de la méthylation restreint à la DMR A/B, une délétion de STX16 devra être recherchée qui signera une PHP1b familiale. En cas d'altération de la méthylation touchant les quatre DMR du locus GNAS, une UPD(20q)pat devra être recherchée. Si cette recherche est négative, une délétion au niveau de Nesp55 et NespAS devra être explorée. Si aucune cause n'est retrouvée expliquant les anomalies de méthylation, la forme sporadique de la PHP1b sera fortement suspectée. Chez les patients présentant une AHO et après exclusion d'une cause génétique au niveau du locus GNAS, les gènes associés à des pathologies proches de la PHP devraient être étudiés (c'est-à-dire au moins PRKAR1A et PDE4D). Les carrés rouge clair indiquent la technologie ; les bleus la confirmation moléculaire finale ; les rouges aucune altération moléculaire ; les gris que des étapes futures ou de recherches sont suggérées. AHO, ostéodystrophie héréditaire d'Albright ; ICRs, régions de contrôle de l'empreinte ; MLID, défauts multiples de l'empreinte ; NGS, séquençage de nouvelle génération ; PHP1a, pseudohypoparathyroïdie de type Ia ; PHP1b, pseudohypoparathyroïdie de type Ib ; POH, hétéroplasie osseuse progressive ; PPHP, pseudopseudohypoparathyroïdie ; RT-PCR, réaction de polymérisation en chaîne avec transcription inverse ; SNP, polymorphisme nucléotidique simple ; aSNP, puce à SNP ; UPD, disomie uniparentale ; VUS, variant de signification indéterminée ; WES, séquençage de l'exome entier ; WGS, séquençage du génome entier. - Traduit d'après Mantovani et al., 2018, Nature Reviews Endocrinology.(94)

Le diagnostic moléculaire des patients suspects de PHP doit inclure l'analyse de la **séquence ADN**, de la **méthylation** et du **nombre de copies** (soit le *copy number variant* ou **CNV**) au niveau du locus *GNAS* (cf. Figure 24). L'analyse spécifique d'autres gènes via un séquençage Sanger peut être proposée en cas de forte suspicion clinique d'une anomalie génétique spécifique.

Si une **variation est identifiée** dans un gène associé à une PHP, sa pathogénicité devra être établi suivant les standards et les recommandations en vigueur. L'**origine parentale** du variant peut avoir une grande importance clinique. C'est pourquoi un test génétique sur l'ADN des parents est recommandé si un variant est détecté. Si le variant est *de novo*, il peut être intéressant d'en déterminer l'allèle d'origine. Dans certains cas, notamment chez les patients atteints d'UPD(20q)pat ou de grandes délétions, des études génétiques supplémentaires peuvent être indiquées.

Lorsque les tests génétiques et/ou épigénétiques reviennent négatifs, les limites des techniques utilisées doivent être prises en considération. Par exemple, si un patient présentant de fortes suspicions cliniques s'avère être négatif sur ses tests sanguins, une étude sur d'autres tissus (comme la salive) pourra être réalisée dans l'hypothèse d'un **mosaïcisme**. Cependant, si l'existence d'une altération dans les gènes en lien avec une PHP ou une pathologie associée a été exclue, les patients devront être adressés à un **centre expert**.

En ce qui concerne l'éventuel **dépistage génétique prénatal ou préimplantatoire** des pseudohypoparathyroïdies, celui-ci, s'il est disponible, serait à envisager en intégrant les données légales et éthiques concernant la pertinence d'un tel examen. En revanche, la recherche d'une anomalie de méthylation au sein du locus *GNAS* ne serait pas recommandée.

Puisque la stratégie diagnostique de la PHP est complexe, le diagnostic de PHP1b chez les patients suspects doit se faire à l'aide d'une **équipe multidisciplinaire de spécialistes**. Il en va donc de même pour le **traitement** et le **suivi** de cette pathologie.

#### *e. Traitements et suivi des patients*

Le paragraphe suivant traitant de la stratégie thérapeutique et de suivi de la PHP1b a lui-aussi été fixé sur la base du **consensus international de 2018**.<sup>(96)</sup> Cette stratégie vise à prévenir et traiter les symptômes de la PHP1b, puisque l'on ne sait pas aujourd'hui guérir une cause génétique. Il s'agit donc d'un **traitement symptomatique** et non pas étiologique. Cette

stratégie va donc se fixer sur deux atteintes majeures de la PHP1b : la **résistance à la PTH** et la **brachydactylie de type E**. Mais elle va également permettre de traiter les cas plus rares présentant une résistance à la TSH, un trouble de la croissance (lié à un déficit en hormone de croissance ou GH), une altération de la fonction des gonades, une obésité et/ou un trouble cognitif. Le suivi des patients atteints de PHP a été résumé dans la **Figure 25**.

Suivi à réaliser	Nourrisson (de la naissance à 2 ans)	Petite enfance (de 2 à 6 ans)	De l'enfance à l'adolescence	Âge adulte
<i>Conseils anticipés</i>				
Support familiale	✓	✓	✓	NA
Conseil génétique	Au diagnostic	Au diagnostic	Au diagnostic	Au diagnostic
<i>Évaluation médicale</i>				
Croissance staturale	✓	✓	✓	NA
IMC et gain de poids	✓	✓	✓	✓
Descente testiculaire	✓	✓	Si non-vérifiée avant	Si non-vérifiée avant
Tension artérielle	NA	✓ <sup>a</sup>	✓	✓
Développement et/ou cognition	✓	✓	S	S
Évaluation psychosociale	NA	✓	S	S
Ossifications ectopiques	✓	✓	✓	S
Orthodontie et/ou dents	NA	✓	✓	S
Radiographie de l'âge osseux	NA	✓ (en cas de ralentissement de croissance)	✓	NA
Métabolisme phospho-calcique	✓	✓	✓	✓
Imagerie rénale adaptée à l'âge	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>	✓	✓ <sup>b</sup>
Thyroïde	✓	✓	✓	✓
Puberté	NA	NA	✓ (biochimie en cas de retardement)	NA
Sécrétion GH	NA	✓	✓	S
Métabolisme glucides et lipides	NA	✓	✓	✓
Fertilité	NA	NA	S	S

**Figure 25. Résumé des interventions principales durant le suivi des patients atteints de PHP ou d'une maladie associée.** GH, hormone de croissance ; NA, non applicable ; PHP, pseudohypoparathyroïdie ; S, subjectif (via l'historique et l'examen physique) ; ✓, à effectuer au diagnostic puis annuellement après ; <sup>a</sup>, au moins une fois par an ; <sup>b</sup>, annuellement en cas d'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium ou en cas de néphrocalcinose. Traduit d'après Mantovani et al., 2018, Nature Reviews Endocrinology.(94)

## V. Objectif

Cette thèse a pour but d'objectiver autant que possible la **répartition des différentes anomalies génétiques** provoquant une PHP1b, au sein de la population atteinte de PHP1b. Pour cela, une méta-analyse de la littérature a été réalisée.

# Matériel et méthode

Afin de réaliser une méta-analyse de la littérature sur la pseudohypoparathyroïdie de type Ib, de nombreuses recherches sur le site Pubmed ont été réalisées. Elles ont mené à la sélection d'une quinzaine d'articles inclus dans cette méta-analyse.

## I. Recherches sur Pubmed

Une recherche compréhensive de la littérature sur le site **PubMed** a été réalisée. Cette recherche incluait tout article en lien avec la pseudohypoparathyroïdie de type Ib, quel que soit sa date de parution. Il est cependant à noter que, puisque la compréhension de cette pathologie est assez récente, le plus vieil article observé est celui d'Albright *et al.* de 1942.(94) La recherche a été effectuée à l'aide des termes « *Pseudohypoparathyroidism* » ou « *Pseudohypoparathyroidism type 1b* » associés à « *and GNAS epigenetic defects* » ou « *epidemiology* » ou « *methylation* ». Enfin, à l'aide des termes « **GNAS methylation pseudohypoparathyroidism** » une dernière recherche a été conduite menant à 122 résultats tous vérifiés. Seuls des articles écrits en anglais ou en français ont été observés.

Cette recherche visait à trouver des articles dans lesquels une **cohorte de patients atteints de PHP1b** avait été observée, et où au minimum une **analyse de la méthylation** avait été réalisée. Les articles du type étude de cas (« *case report* »), ne présentant qu'un seul patient atteint de PHP1b, n'ont pas été pris en compte.

## II. Publications et cohortes

Au fil de la recherche, une vingtaine de publications ont été retenues. Sur ces vingt articles, la publication de Mantovani *et al.* de 2010(100) a été retirée en raison d'un **biais de sélection** important (seuls les patients avec un diagnostic clinique de PHP de type Ia ont été observés). Les publications de Schipani *et al.* de 1995(113) et de Fernández-Rebollo *et al.* de 2011(114) présentaient trop de **patients en commun** avec la publication de Takatani *et al.* de 2016(106). Elles ont donc été toutes deux exclues. Il en va de même pour les publications de Linglart *et al.* de 2007(115) et d'Elli *et al.* de 2016(116) qui ont toutes deux de nombreux patients en commun avec d'autres publications incluses dans cette thèse (*cf.* Figure 27).

Les **quinze articles** retenus et étudiés dans cette méta-analyse sont :

- Elli *et al.*, 2014(81) ;
- Takatani *et al.*, 2016(106) ;

- Colson *et al.*, 2019(112) ;
- Takatani *et al.*, 2015(117) ;
- Sano *et al.*, 2018(118) ;
- Fernández-Rebollo *et al.*, 2010(119) ;
- Fernández-Rebollo *et al.*, 2013(120) ;
- Maupetit-Méhouas *et al.*, 2011(121) ;
- Maupetit-Méhouas *et al.*, 2013(122) ;
- Molinaro *et al.*, 2015(123) ;
- Jin *et al.*, 2011(124) ;
- Han *et al.*, 2021(125) ;
- Chu *et al.*, 2018(126) ;
- Cho *et al.*, 2013(127) ;
- De Sanctis *et al.*, 2016(128).

Les publications ont été divisées et classées en deux catégories. La catégorie **1** regroupe celles qui ont inclus des patients ayant une PHP1b **familiale ou sporadique**. Au contraire, la catégorie **2** regroupe les publications n'ayant recruté volontairement que des PHP1b **sporadiques**. Toutes les études ont été menées en collectant au préalable le **consentement écrit des patients** et approuvées par un **organisme compétent**. Les caractéristiques de chaque publication sont détaillées dans la Figure 26 ci-dessous.

Parmi ces études, **différentes techniques analytiques** ont été utilisées ayant chacune leur spécificité propre. Il faut donc distinguer les techniques n'objectivant que la **méthylation de l'ADN** (comme le pyroséquençage, la technique COBRA, le *Southern-Blot* ou l'ASMM qPCR), de celles regardant à la fois la **méthylation et la fréquence allélique de l'ADN** (comme la MS-MLPA). Cette distinction est importante notamment dans le cadre d'une délétion complète du locus *GNAS* sur l'allèle maternel, qui va mimer une PHP1b sporadique si l'on ne regarde que la méthylation de l'ADN. Seules deux études dans cette méta-analyse n'ont pas observées la fréquence allélique au niveau du locus *GNAS* (articles de Maupetit-Méhouas *et al.* de 2011 et de 2013). Par ailleurs, la MLPA seule ne regarde que la **fréquence allélique de l'ADN**. La technique des microsatellites permet de mettre en évidence uniquement les **isodisomies uniparentales**. Au contraire, la CGH *array* et la CGH-SNP *array* vont mettre en évidence à la fois les **isodisomies uniparentales et les modifications des fréquences alléliques**.

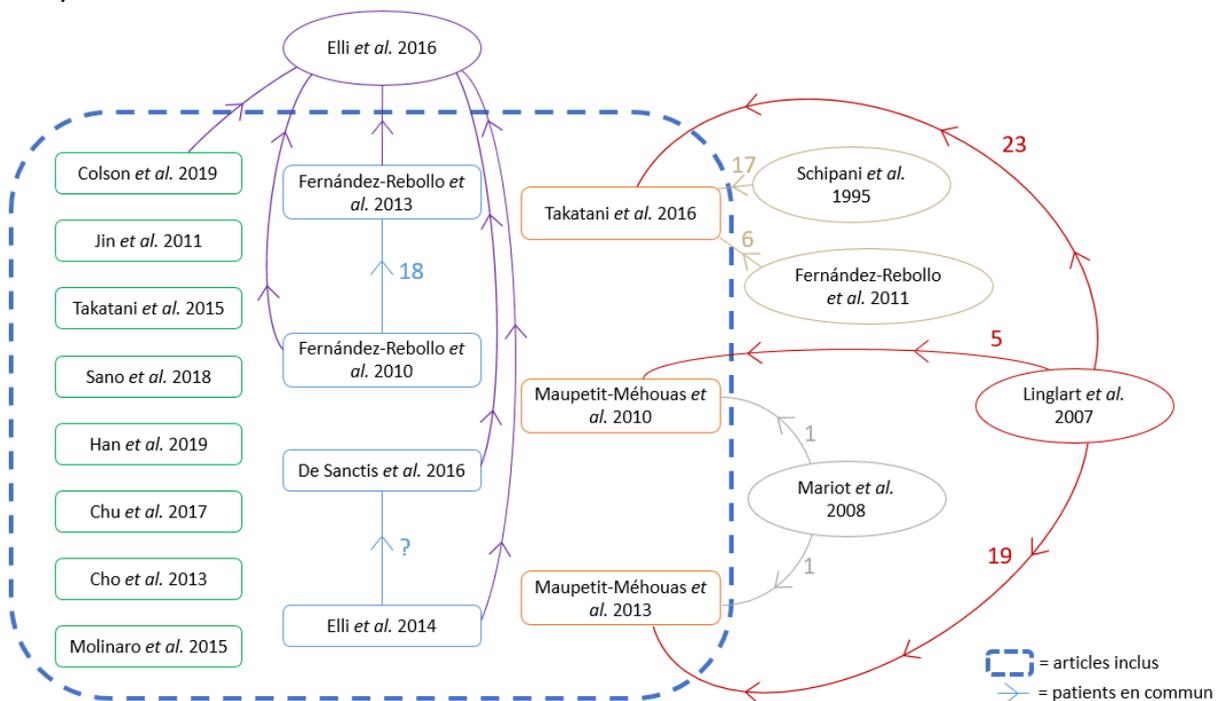
Auteur	Année	Pays	Catégorie	Patients	Hommes	Femmes	Techniques	UPD(20q) pat
Jin <i>et al.</i>	2011	Corée	1	7	4	3	MS-MLPA ; microsatellites	✓
Maupetit-Méhouas <i>et al.</i>	2011	France	1	18	12	6	COBRA ; pyroséquençage	x
Maupetit-Méhouas <i>et al.</i>	2013	France	1	63	34	29	ASMM qPCR ; pyroséquençage ; microsatellites	✓
Fernández-Rebollo <i>et al.</i>	2013	Espagne	1	32	12	20	MS-MLPA ; microsatellites	✓
Cho <i>et al.</i>	2013	Corée	1	6	4	2	MS-MLPA ; microsatellites	✓
Elli <i>et al.</i>	2014	Italie	1	63	33	30	MS-MLPA ; pyroséquençage	x
Molinaro <i>et al.</i>	2015	USA	1	4	2	2	MS-MLPA ; MLPA ; microsatellites	✓
De Sanctis <i>et al.</i>	2016	Italie	1	28	12	16	MS-MLPA ; COBRA	x
Chu <i>et al.</i>	2017	Chine	1	94	49	45	MS-MLPA ; COBRA	x
Sano <i>et al.</i>	2018	Japon	1	41	20	21	MS-MLPA ; pyroséquençage ; microsatellites ; CGH array	✓
Han <i>et al.</i>	2019	Corée	1	6	3	3	MS-MLPA ; microsatellites	✓
Fernández-Rebollo <i>et al.</i>	2010	Espagne	2	2	1	1	MS-MLPA ; COBRA ; microsatellites	✓
Takatani <i>et al.</i>	2015	Japon	2	23	14	9	SB ; MS-MLPA ; MLPA ; COBRA ; microsatellites	✓
Takatani <i>et al.</i>	2016	USA	2	60	23	37	SB ; MS-MLPA ; MLPA ; COBRA ; microsatellites	✓
Colson <i>et al.</i>	2019	France	2	33	17	16	MS-MLPA ; microsatellites ; CGH-SNP array	✓

**Figure 26. Caractéristiques détaillées des publications incluses dans la méta-analyse.** La dernière colonne montre la recherche ou l'absence de recherche d'une UPD(20q)pat. Catégorie 1 : étude ayant inclus des PHP1b familiales et sporadiques. Catégorie 2 : étude n'ayant inclus volontairement que des PHP1b sporadiques. SB : Southern-Blot ; MLPA : Amplification multiplex dépendante de la ligation de sondes ; MS-MLPA : MLPA spécifique de la méthylation ; COBRA : analyse de restriction combinée au bisulfite ; ASMM qPCR : réaction de polymérisation en chaîne multiplex en temps réel quantitative spécifique d'allèle méthylé ; CGH array : puce d'hybridation génomique comparative ; CGH-SNP array : puce d'hybridation génomique comparative et de polymorphismes nucléotidiques simples ; UPD(20q)pat : disomie uniparentale paternelle sur le bras long du chromosome 20.

### III. Patients et biais de répétition

Malgré l'exclusion de certains articles afin d'éviter un **biais de répétition de patient**, celui-ci persiste toujours dans certaines des études prises en compte. En effet, les articles de Takatani *et al.* de 2016 et de Maupetit-Méhouas *et al.* de 2011 et de 2013 ont tous inclus des patients provenant de l'étude de Linglart *et al.* de 2007. De ce fait, un biais de répétition non-corrigeable pourrait être présent chez ces trois articles.

De même, les deux publications de Maupetit-Méhouas *et al.* ont toutes deux une **patiente en commun** aisément identifiable car reprise d'une étude de cas de Mariot *et al.* de 2008.(129) Cette patiente étant identifiable, la redondance a été corrigée en ne prenant pas en compte cette patiente de l'étude de Maupetit-Méhouas *et al.* de 2011 lors de cette méta-analyse.



**Figure 27. Analyse du biais de répétition entre les différentes publications retenues.** Les publications exclues de la méta-analyse sont représentés par des ovales. Les publications incluses sont représentées dans des rectangles à bords arrondis. Parmi les articles inclus, ceux en vert sont ceux qui n'ont apparemment aucun risque de biais de répétition. Ceux en bleu sont ceux qui potentiellement peuvent avoir un biais de répétition l'un avec l'autre mais sans que cela ne soit indiqué dans les articles. Ceux en oranges sont ceux qui ont probablement un biais de répétition entre eux sans que celui-ci ne soit corrigé ni même évalué. La publication en rouge est celle qui a été exclue en raison d'un biais de répétition avec plusieurs publications incluses dans la méta-analyse. Les lignes fléchées indiquent la reprise de patients (et leur nombre si connu) d'un article vers un autre (biais de répétition).

Il existe également une **zone d'incertitude** quant à l'existence d'un biais de répétition entre certaines études effectuées par la même personne ou provenant du même pays. C'est notamment le cas entre les articles de Fernández-Rebollo *et al.* de 2010 et de 2013 ou encore entre ceux de l'Italie rédigés par Elli *et al.* en 2014 et De Sanctis *et al.* en 2016. Ceux-ci ne

précisent pas si leurs patients ont déjà été reportés dans d'autres études. Cependant, après inspection minutieuse de tous les patients présents dans les articles de de Fernández-Rebollo *et al.* de 2010 et 2013, il a été trouvé un biais de répétition fortement probable de 18 patients. Pour corriger ce biais, les 18 patients redondants n'ont pas été pris en compte dans l'article de Fernández-Rebollo *et al.* de 2010 lors de cette méta-analyse.

Enfin, il est à noter que, même si la publication d'Elli *et al.* de 2016 présente un biais de répétition important avec plusieurs articles présents dans cette méta-analyse, ceci n'est pas gênant, puisque ce ne sont pas les publications incluses qui ont repris des patients d'un même article (*cf.* Figure 27).

#### IV. Statistiques

Toutes les données sont présentées comme des moyennes (m) ou des pourcentages (%). Un test de Student a été utilisé pour comparer chaque moyenne entre elles. Les pourcentages ont, quant à eux, bénéficié d'un test du Khi 2 pour comparer les différentes données obtenues entre elles. Le test du Khi 2 n'a cependant pas été utilisé lorsque les populations étudiées étaient trop faibles (< 5).

Les diagrammes en boîtes présentés dans cette méta-analyses possèdent un trait noir à l'intérieur de la boîte représentant la médiane des âges au diagnostic, ainsi qu'une croix reflétant la moyenne. Les extrémités des boîtes représentent le premier et le troisième quartile, tandis que les extrémités des traits noirs (parfois appelés « moustaches ») représentent le premier et le neuvième décile. Les points en dehors des diagrammes en boîte représentent les valeurs aberrantes se situant avant le premier décile ou après le neuvième décile (*cf.* Figures 36 – 39).

Toutes les valeurs de  $p$  sont **bilatérales**. Une valeur de  $p$  **inférieure à 0,05** est considérée comme **significative** dans cette méta-analyse. Ceci nous permet donc d'avoir un niveau de confiance à **95%**.

# Résultats

Au total, les données de **480 patients** ont été retrouvées à travers **15 articles** pour établir cette méta-analyse. Pour chaque patient, les données récoltées sont les suivantes : l'article de publication, le numéro du patient dans cet article, le **sexe**, l'**âge au diagnostic**, l'existence d'une **résistance à la TSH** ou d'une TSH élevée, la présence de **signes d'AHO**, le **profil de méthylation** au niveau du locus *GNAS*, la **cause génétique** entraînant la PHP1b, et quand disponible, la résistance à d'autres hormones et la distinction entre cas index et cas apparenté (cf. Annexe 3 – Tableau des patients inclus dans cette méta-analyse).

## I. Épidémiologie des phénotypes cliniques

### a. Résistance à la TSH

Sur les 480 patients étudiés, 316 ont eu une exploration de leur TSH. Pour cette méta-analyse, les patients ont été considérés comme ayant une résistance à la TSH dès lors que l'article les classait comme tel, ou qu'ils possédaient une **TSH supérieure à la norme** de l'article en question. De plus, la publication de Molinaro *et al.* n'a pas été prise en compte ici pour éviter d'introduire un **biais de sélection**. Sur les 316 patients, 120 ont développé une résistance à la TSH, soit **38%** d'entre eux. Cela représentait 41 hommes et 54 femmes, le reste étant de sexe indéterminé. Il n'y avait pas de corrélation entre le sexe et la résistance ou non à la TSH chez les sujets atteints de PHP1b ( $p = 0,228$ ).

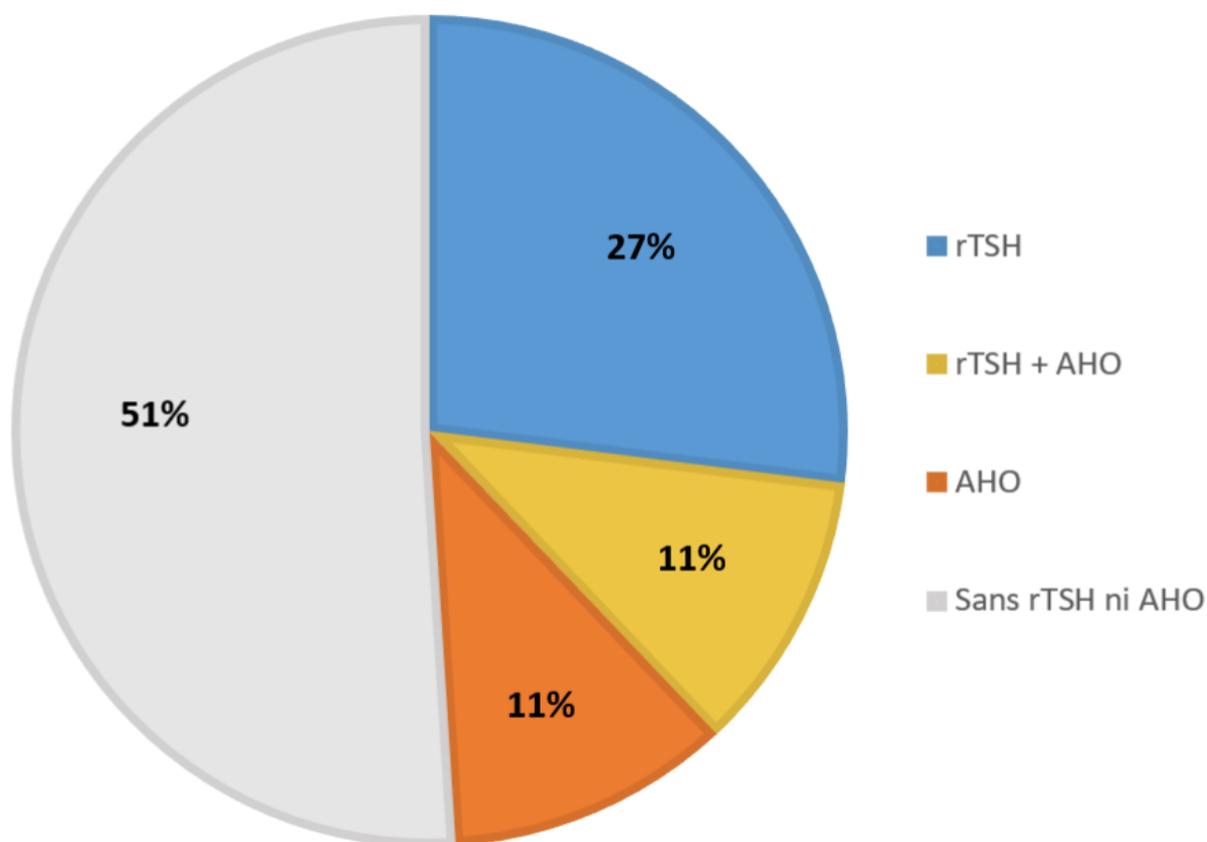
### b. Ostéodystrophie héréditaire d'Albright

Les données cliniques de 323 patients ont été récupérées afin de déterminer la présence d'une ostéodystrophie héréditaire d'Albright chez eux. Le critère utilisé dans cette méta-analyse afin de qualifier un sujet comme présentant une AHO est la présence d'au moins deux signes cliniques parmi : un **faciès rond**, une **brachydactylie de type E**, un **déficit intellectuel**, une **obésité**, un **retard statural** et des **ossifications ectopiques**. Au total, 72 sujets, soit **22%** des patients présentaient une AHO, dont 22 hommes et 33 femmes, le reste étant de sexe indéterminé. Il n'y avait pas de corrélation significative entre le sexe et l'apparition ou non d'une AHO chez les sujets atteints de PHP1b ( $p = 0,070$ ).

### c. Résistances à la TSH et AHO

Si l'on ne s'intéresse qu'aux patients dont la **résistance à la TSH et les signes d'AHO** ont été explorés, nous observons que sur 213 patients, seuls 24 d'entre eux présentent à la

fois une résistance à la TSH et une AHO. Cela représente tout de même **11%** des patients étudiés, dont 7 hommes et 17 femmes (cf. Figure 28). À l'inverse des résultats retrouvés sur chacun des deux phénotypes pris isolément, on observe ici une **plus grande proportion de femmes** que d'hommes touchées à la fois par **une résistance à la TSH et une AHO** ( $p = 0,034$ ).



**Figure 28. Distribution de la résistance à la TSH et de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright chez les patients atteints de PHP1b.** Même si la majorité des patients atteints de PHP1b ne présente ni de résistance à la TSH ni d'AHO, une partie non-négligeable d'entre eux possède de telles complications. On note que 50% des patients ayant une AHO ont aussi une résistance à la TSH ; tandis que seul 28% des patients ayant une résistance à la TSH ont également une AHO. rTSH : résistance à la TSH ; AHO : ostéodystrophie héréditaire d'Albright.

#### d. Autres résistances hormonales

En ce qui concerne les résistances à d'autres hormones, seule la publication de De Sanctis *et al.* de 2016 les avait recherchées et renseignées. De Sanctis notait la présence de deux patients possédant de telles résistances supplémentaires. La première était une femme de 65 ans présentant une **résistance aux hormones gonadotropes**, notamment à l'hormone lutéinisante (LH) et à l'hormone folliculostimulante (FSH). Le second était un jeune homme de 16 ans ayant développé une **résistance à l'hormone de libération de l'hormone de croissance** (GHRH, *growth hormone releasing hormone*). Les deux patients avaient un faciès rond, une brachydactylie de type E et une obésité. Ils souffraient donc d'AHO, mais n'avaient cependant

aucune résistance à la TSH. Le dernier point commun entre ces deux patients est le fait qu'ils fussent tous deux atteints de la forme sporadique de la PHP1b. Ces deux cas sont des cas isolés qui ne permettent pas d'évaluer la résistance à d'autres hormones chez les patients atteints de PHP1b dans cette méta-analyse.

## II. Profils de méthylation

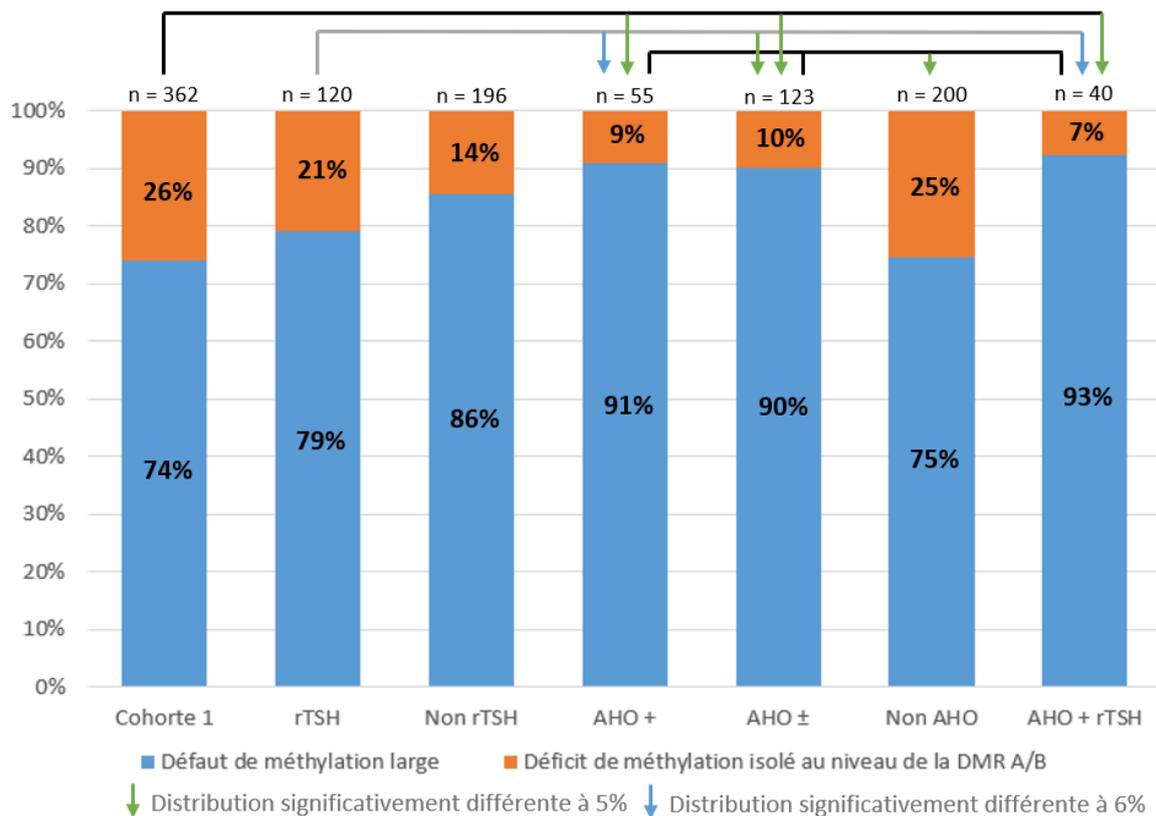
### a. Profils généraux

Parmi les quinze publications étudiées dans cette méta-analyse, une grande majorité a utilisé la MS-MLPA afin de déterminer les profils de méthylation de chaque patient. La plupart des études n'ont pas donné de pourcentage précis de méthylation sur chaque DMR. Elles ont cependant au moins toutes déterminées et citées le profil de méthylation général de chaque patient. L'ensemble des patients peut ainsi être divisé en deux grands groupes : ceux ayant une **LOM (perte de méthylation) isolée sur la DMR A/B**, donc sans atteinte sur les autres DMR, et ceux ayant un **défaut large de la méthylation**, c'est-à-dire une **LOM sur les DMR A/B, XL $\alpha$ <sub>s</sub>, NespAS et un GOM (gain de méthylation) sur la DMR Nesp55**.

Afin d'éviter tout biais de sélection, les articles de catégorie 2 (*cf.* Figure 26) n'ont pas été pris en compte dans l'examen global des différents profils de méthylation. De ce fait, sur les 362 patients restants, on observe que 94 d'entre eux, soit **26%**, ont une LOM isolée sur la DMR A/B tandis que 268, soit **74%**, ont un défaut large de méthylation au niveau du locus *GNAS*. Si l'on compare ces 2 catégories de profil de méthylation aux phénotypes cliniques vus précédemment, on note que les patients présentant une **ostéodystrophie héréditaire d'Albright** ont plus souvent un **défaut large de méthylation** que le reste de la population étudiée ( $p = 0,006$  ; *cf.* Figure 29).

### b. Profils détaillés

Les profils de méthylation ne sont cependant pas aussi tranchés chez tous les patients atteints de PHP1b. En effet, bien que les patients ayant une perte de méthylation isolée au niveau de la DMR A/B aient tous le même profil, ceux ayant un défaut large de méthylation sont bien différents. Dans cette méta-analyse, il a été observé pas moins de douze profils de défaut large de méthylation différents. Ils présentent tous une perte de méthylation au niveau des DMR A/B, XL $\alpha$ <sub>s</sub> et NespAS ainsi qu'un gain de méthylation au niveau de la DMR Nesp55. La différence se situe au niveau de l'importance des défauts de méthylation sur chaque DMR.



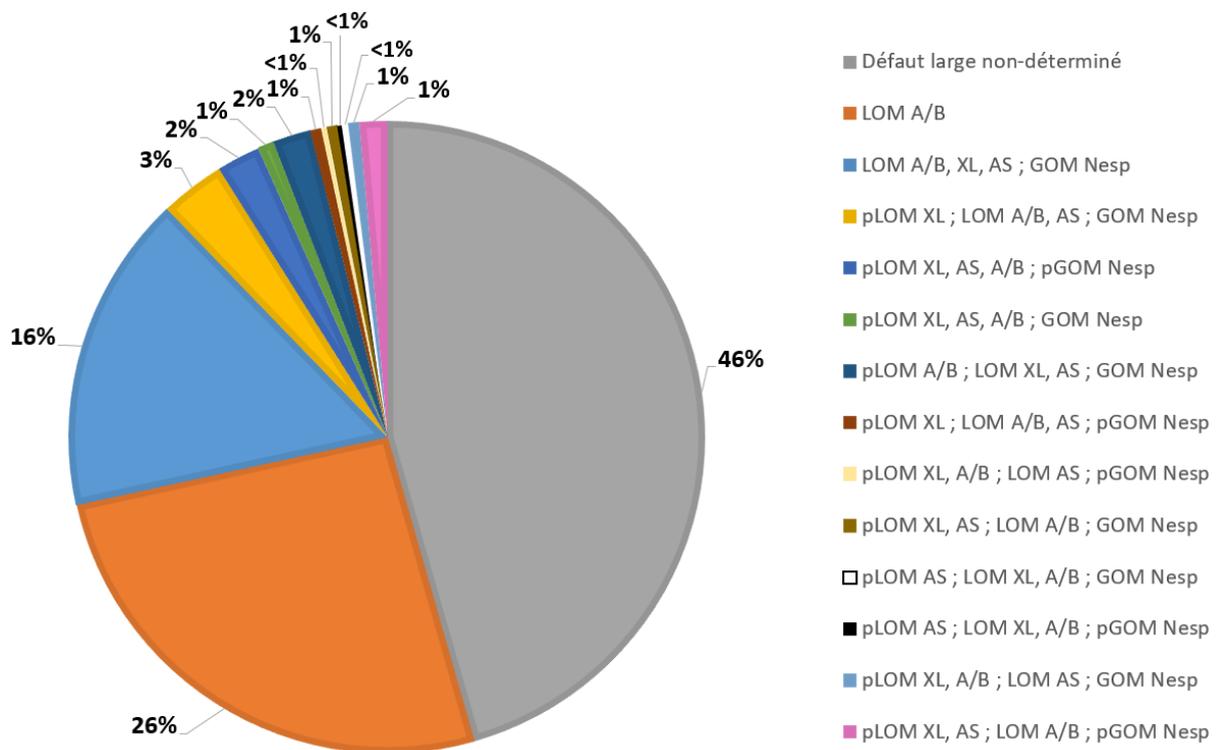
**Figure 29. Profils généraux de méthylation en fonction des phénotypes cliniques chez les patients atteints de PHP1b.** On observe ici une augmentation significative des patients ayant un défaut large de méthylation au niveau du locus *GNAS* chez les patients présentant une AHO. Les populations notées **AHO +** et **AHO ±** désignent respectivement les patients possédant 2 critères de l'AHO parmi ceux décrits précédemment et les patients ne possédant qu'un seul critère de l'AHO parmi ceux décrits précédemment. Ceci nous permet de constater que ces deux groupes ne sont pas significativement différents au niveau de la distribution de leurs profils de méthylation généraux. Les flèches permettent d'apprécier la significativité des écarts de distribution entre différents groupes. On note ainsi que les patients présentant une résistance à la TSH ont une distribution de leurs profils de méthylation différente de ceux ayant une AHO pour une marge d'erreur fixée à 6% et non 5% ( $p = 0,0557$ ). Ceci peut être dû à un manque de puissance de ces groupes, c'est-à-dire à un trop faible nombre de patients dans ces groupes. Cohorte 1 : cohorte de patients sans les articles de catégorie 2 (cf. Figure 26) ; rTSH : résistance à la TSH ; AHO : ostéodystrophie héréditaire d'Albright.

Ainsi, certaines DMR vont avoir une perte partielle (**pLOM**) ou un gain partiel (**pGOM**) de méthylation. Au total, on distingue donc les profils de méthylation suivant :

- LOM A/B isolée
- défaut large de méthylation non-déterminé
- LOM A/B,  $XLa_s$ , NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM  $XLa_s$  ; LOM A/B, NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM A/B,  $XLa_s$ , NespAS ; pGOM Nesp55
- pLOM A/B,  $XLa_s$ , NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM A/B ; LOM  $XLa_s$ , NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM  $XLa_s$ , NespAS ; LOM A/B ; pGOM Nesp55
- pLOM  $XLa_s$  ; LOM A/B, NespAS ; pGOM Nesp55

- pLOM XL $\alpha_s$ , NespAS ; LOM A/B ; GOM Nesp55
- pLOM A/B, XL $\alpha_s$  ; LOM NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM NespAS ; LOM A/B, XL $\alpha_s$  ; GOM Nesp55
- pLOM NespAS ; LOM A/B, XL $\alpha_s$  ; pGOM Nesp55
- pLOM A/B, XL $\alpha_s$  ; LOM NespAS ; pGOM Nesp55
- autres défauts larges de méthylation observés par technique Southern-Blot

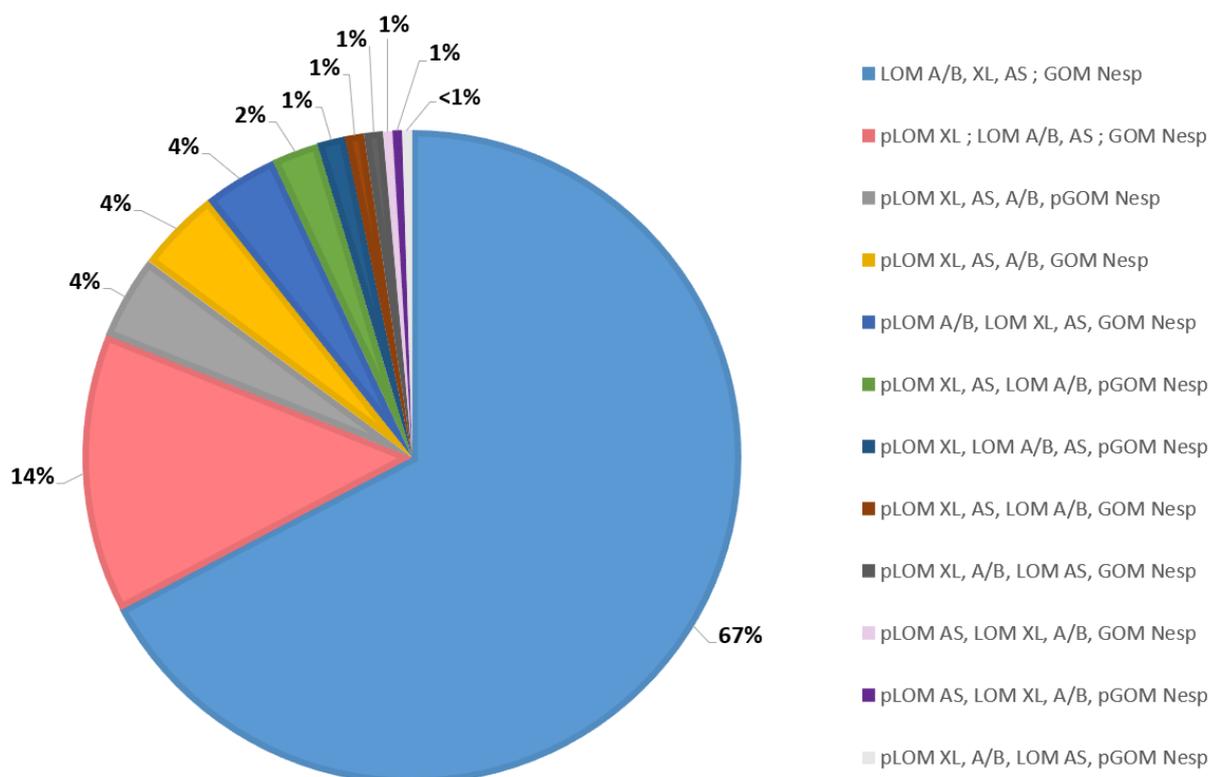
Parmi ces profils trois présentent un intérêt particulier : la **LOM A/B isolée**, le **défaut large de méthylation complet** (LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; GOM Nesp55) et le **défaut partiel de XL $\alpha_s$**  (pLOM XL $\alpha_s$  ; LOM A/B, NespAS ; GOM Nesp55). Ces trois profils représentent à eux seuls **plus de 83%** des profils de méthylation du locus *GNAS* chez les patients atteints de PHP1b (cf. Figure 30).



**Figure 30. Répartition des profils de méthylation chez les 362 patients des publications de catégorie 1.** Si l'on se focalise sur les profils dont on possède les données, la distribution des profils de méthylation se fait principalement entre trois groupes de patients : ceux avec une LOM A/B isolée, ceux avec une LOM A/B, XL, AS et un GOM Nesp, et ceux avec une pLOM XL, une LOM A/B et AS et un GOM Nesp. LOM : perte de méthylation ; pLOM : LOM partielle ; GOM : gain de méthylation ; pGOM : GOM partiel ; A/B, XL, AS, Nesp : respectivement régions de méthylation différentielle A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS et Nesp55.

Afin d'aller plus loin dans l'analyse des profils de méthylation, il a été décidé d'observer tous les cas de patients considérés comme **sporadiques** parmi l'ensemble des 480 patients étudiés. L'exclusion des cas familiaux permet à la fois d'inclure les patients des études de catégorie 2, qui autrement présenteraient un biais de sélection sur le critère d'acquisition de

la PHP1b. Mais aussi d'observer la répartition des profils de tous les cas de défaut large de méthylation, puisque, dans les études observées, un défaut large sans étiologie retrouvée est considéré comme un cas de PHP1b sporadique. Ce zoom parmi les cas sporadiques permet de voir que **plus de 81%** des patients atteints d'une PHP1b sporadique présentent soit un **défaut large de méthylation complet (67,3%** ; LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; GOM Nesp55) soit un **défaut partiel de XL $\alpha_s$  (13,8%** ; pLOM XL $\alpha_s$  ; LOM A/B, NespAS ; GOM Nesp55) (cf. Figure 31).



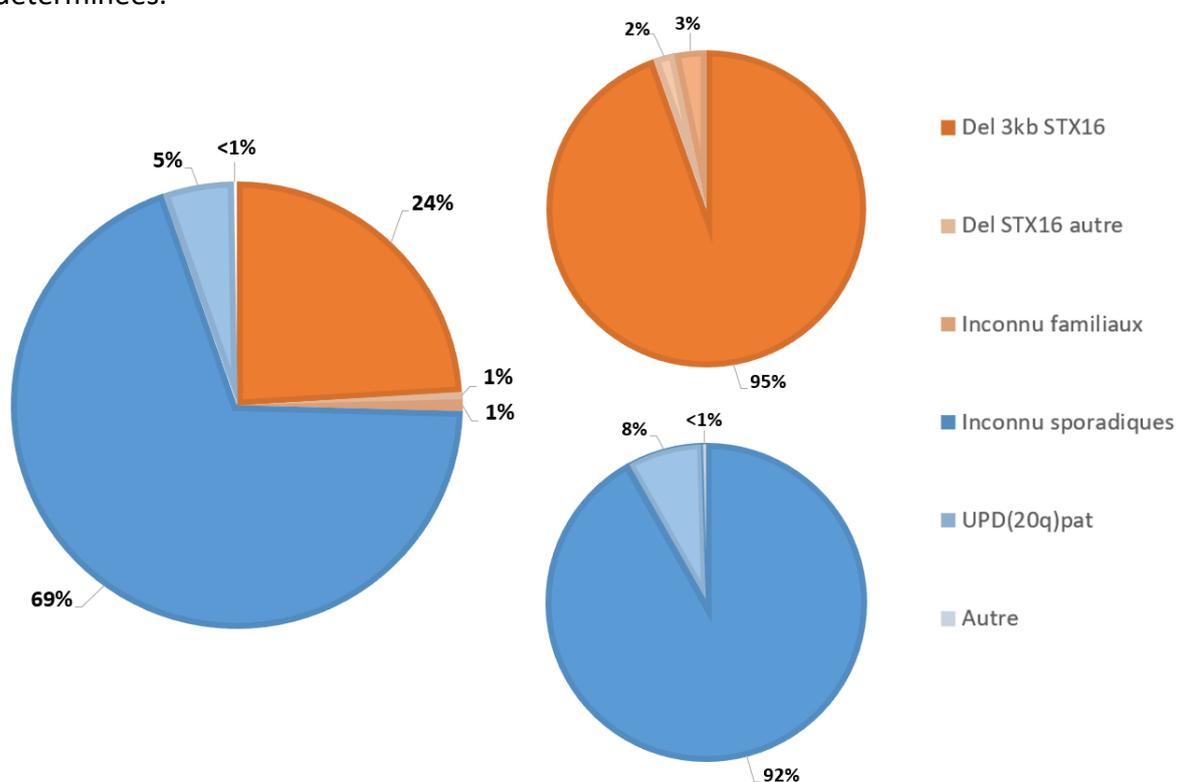
**Figure 31. Répartition des défauts de méthylation large chez les patients atteints de PHP1b.** Si l'on se focalise sur les profils dont on possède les données, la distribution des profils de méthylation se fait principalement entre deux groupes de patients : ceux avec une LOM A/B, XL, AS et un GOM Nesp (67,28%), et ceux avec une pLOM XL, une LOM A/B et AS et un GOM Nesp (13,83%). Les quelques profils de méthylation étudiés par Southern-Blot ne permettent pas de définir de profils de méthylation précis à l'inverse de la MS-MLPA. C'est pourquoi ceux-ci n'ont pas été pris en compte dans cette figure. LOM : perte de méthylation ; pLOM : LOM partielle ; GOM : gain de méthylation ; pGOM : GOM partiel ; A/B, XL, AS, Nesp : respectivement régions de méthylation différentielle A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS et Nesp55.

### III. Anomalies génétiques

#### a. Épidémiologie

Comme vu précédemment (voir chapitre IV. La pseudohypoparathyroïdie de type Ib, partie c. Anomalies génétiques), plusieurs anomalies génétiques ont été découvertes chez les patients atteints de PHP1b. Cependant, seules deux de ces anomalies sont vraiment retrouvées fréquemment. Chez les **cas familiaux**, la **délétion de 3 kb de l'ICR STX16** est clairement l'atteinte génétique la plus répandue, avec **près de 95%** des patients présentant

cette anomalie. L'**isodisomie uniparentale paternelle du bras long du chromosome 20** (UPD(20q)pat) ne représente que **7,7%** des **cas sporadiques** bien qu'elle soit la seconde anomalie la plus fréquente chez les patients atteints de PHP1b. En effet, dans la grande majorité des cas, chez les patients sporadiques et possédant un défaut large de méthylation au niveau du locus *GNAS*, aucune anomalie génétique n'est retrouvée. Cela représente **près de 92%** des cas sporadiques (cf. Figure 32). À l'inverse, chez les cas familiaux, seuls 3 patients, soit **3,2%**, n'avaient aucune anomalie génétique pouvant expliquer leur PHP1b. Enfin, il faut noter la présence de 2 patients possédant une **délétion au niveau du gène *STX16* autres que celle de 3 kb**. Ces délétions ont toutes deux été retrouvées dans la publication de Chu *et al.* de 2017. Malheureusement aucune n'a été précisément explorée et leurs tailles restent donc indéterminées.



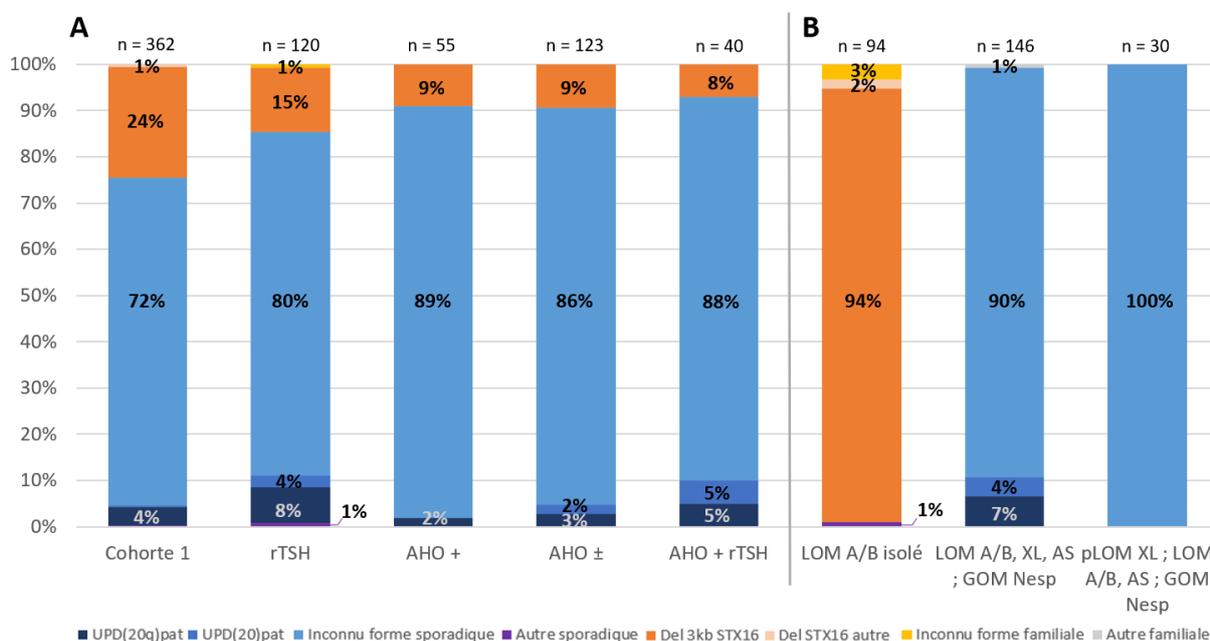
**Figure 32. Origines génétiques de la pseudohypoparathyroïdie de type Ib.** Les cas familiaux sont présentés suivant différentes teintes d'orange tandis que les cas sporadiques sont en différentes teintes de bleu. Les UPD(20)pat sont comptabilisés parmi les UPD(20q)pat dans ce graphique.

### b. Corrélation entre génétique et profils de méthylation

Les anomalies génétiques observées dans la pseudohypoparathyroïdie de type Ib, par définition, entraînent toujours une anomalie de méthylation au niveau du locus *GNAS*. C'est pourquoi les différents profils de méthylation évoqués précédemment sont étroitement liés aux anomalies génétiques rencontrées.

Déjà énormément décrite et connue, la **délétion de 3 kb du gène STX16** reste dans cette méta-analyse l'anomalie génétique majoritaire des patients ayant une **LOM A/B isolée**. Elle concerne **près de 95%** d'entre eux. Aucun autre profil de méthylation n'est associé à cette mutation. Les autres anomalies sont soit d'autres délétions du gène STX16 (plus grandes que celle de 3 kb) soit des anomalies inconnues.

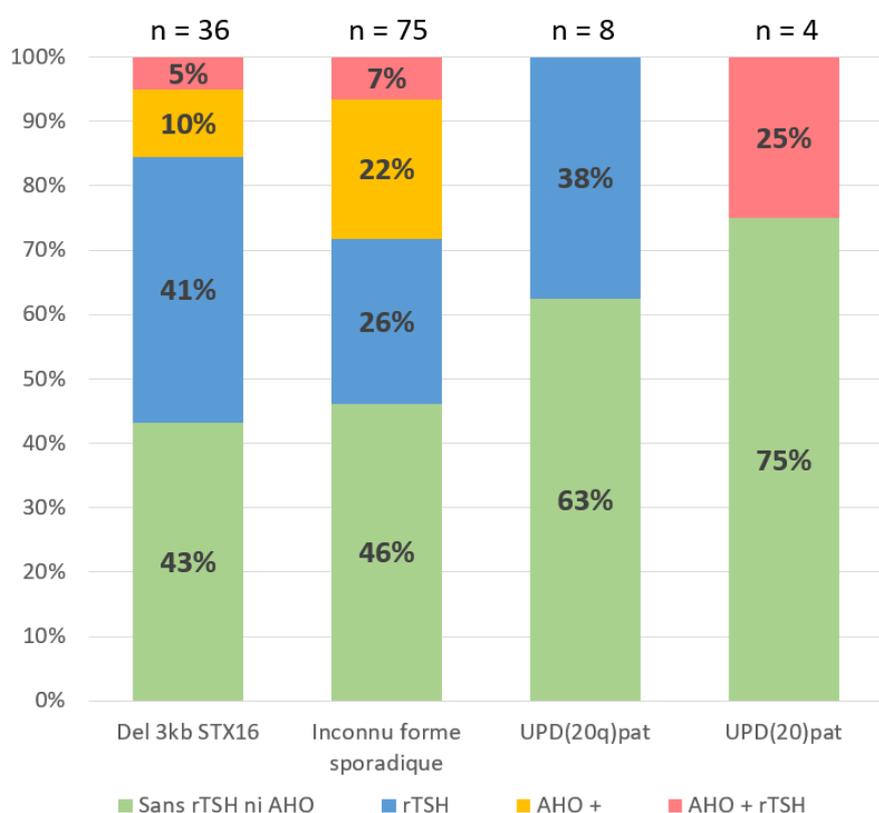
Au contraire, chez les patients présentant un déficit large de méthylation, il n'est que rarement retrouvé une anomalie génétique précise. Nous pouvons distinguer chez ces patients seulement la présence d'une **UPD(20)pat** (environ **2,3%** des cas) ou d'une **UPD(20q)pat** (environ **5,4%** des cas). Si l'on se focalise sur le groupe de patients présentant un **défaut large de méthylation complet** (LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; GOM Nesp55), on se rend compte que les taux d'UPD(20)pat et d'UPD(20q)pat augmentent respectivement à **4,2%** et **7,8%** (cf. Figure 33, partie B). Enfin, chez les patients présentant un **défaut partiel de méthylation de XL $\alpha_s$**  (pLOM XL $\alpha_s$  ; LOM A/B, NespAS ; GOM Nesp55) nous ne retrouvons aucune anomalie génétique particulière pouvant expliquer leur profil.



**Figure 33. Répartition des anomalies génétiques en fonction du phénotype clinique (partie A) ou du profil de méthylation (partie B).** On observe ici une diminution significative des patients ayant une délétion de 3 kb du gène STX16 chez les patients présentant une AHO. Cela explique notamment le fait que ces patients présentent significativement moins de profil de méthylation du type LOM A/B isolée (cf. Figure 29). Hormis pour le groupe présentant une LOM A/B isolée, il n'existe pas de différence significative de répartition des isodisomies uniparentales paternelles. Les populations notées **AHO +** et **AHO ±** désignent respectivement les patients possédant 2 critères de l'AHO parmi ceux décrits précédemment et les patients ne possédant qu'un seul critère de l'AHO parmi ceux décrits précédemment. Ceci nous permet de constater que ces deux groupes ne sont pas significativement différents au niveau de la distribution de leurs anomalies génétiques. Cohorte 1 : cohorte de patients sans les articles de catégorie 2 (cf. Figure 26) ; rTSH : résistance à la TSH ; AHO : ostéodystrophie héréditaire d'Albright ; LOM : perte de méthylation ; pLOM : LOM partielle ; GOM : gain de méthylation ; A/B, XL, AS, Nesp : respectivement régions de méthylation différentielle A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS et Nesp55.

### c. Corrélation entre génétique et phénotypes cliniques

La répartition des anomalies génétiques de la PHP1b semble diverger selon le phénotype clinique des patients observés. En effet, puisque les profils de méthylation diffèrent selon le phénotype clinique, il est logique que les anomalies génétiques diffèrent aussi. C'est pourquoi nous pouvons observer une **plus petite** proportion de patients présentant une **délétion de 3 kb du gène STX16** chez les patients souffrant d'une **ostéodystrophie héréditaire d'Albright** ( $p = 0,012$  ; cf. Figure 33, partie A). Ces résultats sont corrélés à la plus faible proportion de LOM A/B isolée chez ces patients, puisque c'est cette mutation qui est en cause dans près de 95% des LOM A/B isolées. De même, les patients présentant une **délétion de 3 kb du gène STX16** ont significativement moins d'AHO que ceux ayant un défaut large de méthylation sans cause génétique précise identifiée ( $p = 0,03$  ; cf. Figure 34).

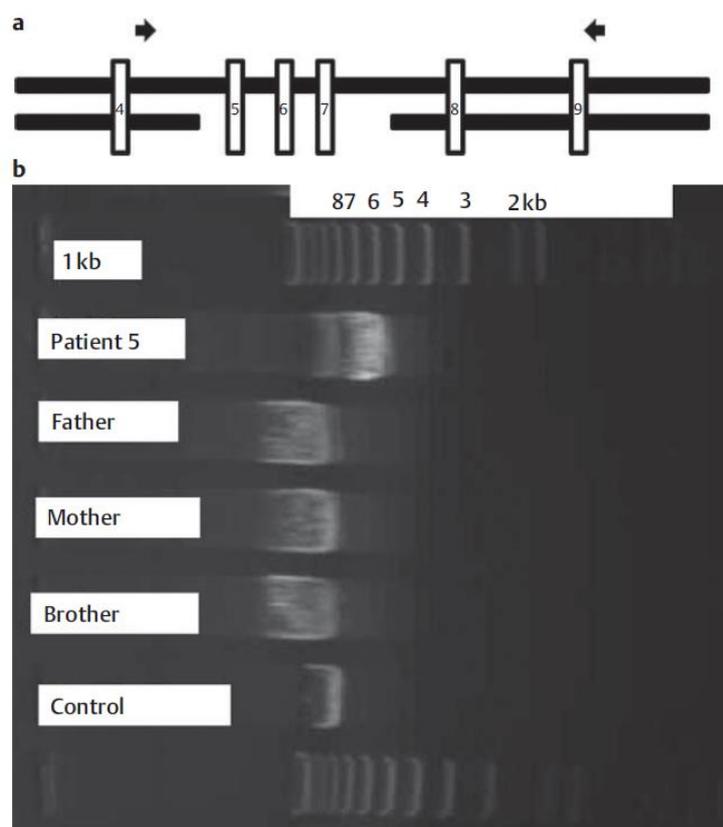


**Figure 34. Répartition des phénotypes cliniques chez les patients atteints de PHP1b suivant leur anomalie génétique.** On observe ici une diminution significative des patients ayant une AHO chez ceux présentant une délétion de 3 kb du gène STX16 que chez les patients ayant un défaut large de méthylation sans cause génétique précise identifiée ( $p = 0,03$ ). Les patients ayant une UPD(20)pat ou une UPD(20q)pat ne peuvent pas être comparés aux autres en raison du trop faible nombre de patients étudiés possédant cette mutation. rTSH : résistance à la TSH ; AHO : ostéodystrophie héréditaire d'Albright ; n : nombre de patients étudiés

### d. Cas particuliers

Dans cette méta-analyse trois cas notables sortent du lot par leur rareté. Le premier est une **isodisomie uniparentale paternelle du bras long du chromosome 20 en mosaïque**. Ce cas se démarque donc par sa difficulté à discerner cette anomalie génétique, mais du reste, il ne diffère pas énormément des autres cas d'isodisomie. Le second est un patient de l'article

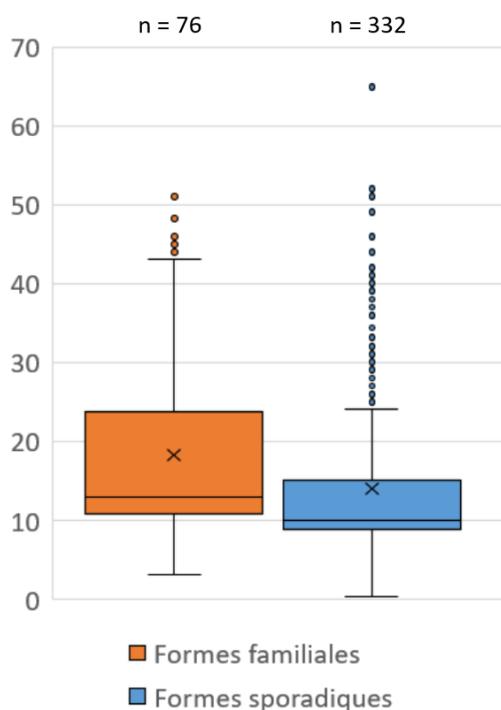
de Takatani *et al.* de 2016, qui s'est révélé posséder deux délétions au niveau du locus *GNAS*. Les délétions mesuraient **37,6 kb** et **1,4 kb** et retiraient les **exons 3 à 5 de NespAS** ainsi que **l'exon 1 de Nesp55**. Ce patient de 13 ans avait donc un défaut large de méthylation complet. Enfin, le troisième est un cas particulier puisqu'il a été retrouvé, chez ce patient de 12 ans, une **délétion de 3 kb du gène *STX16 de novo***. C'est-à-dire que ce cas a été considéré comme un cas sporadique après analyse de l'ADN des deux parents et du frère du patient. Cette analyse a prouvé qu'aucun des trois autres membres de la famille ne possédait une telle délétion (*cf.* Figure 35). Il est à noter que ce patient présente le profil de méthylation classique de cette anomalie génétique (LOM A/B isolée) et une résistance à la TSH. Un tel cas est exceptionnel puisqu'il est souvent difficile de faire la distinction entre cas familial et cas sporadique. L'ADN des parents n'est pas toujours facile à obtenir et à analyser en même temps que l'ADN du cas index.



**Figure 35. Détection d'une microdélétion hétérozygote de 3 kb du gène *STX16* chez un patient atteint de *PHP1b*.**  
**a** – Représentation schématique du gène *STX16* et localisation des amorces (flèches) utilisées pour la PCR pour fragments longs afin d'identifier la microdélétion hétérozygote de 3 kb du gène *STX16*. **b** – Les produits de PCR de l'allèle avec la délétion (~5,3 kb) et de l'allèle normal (~8,3 kb) ont été séparés par électrophorèse sur gel. Aucun des membres de la famille hormis le cas index ne présentait de microdélétion de 3 kb du gène *STX16*. - D'après Cho *et al.*, 2013, *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*.

## IV. Âge au diagnostic

La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic de PHP1b dans cette méta-analyse



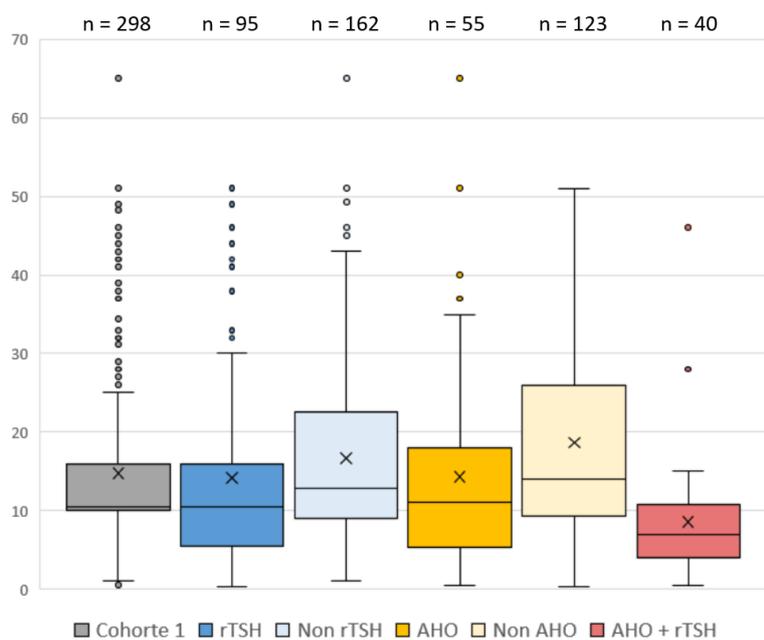
est de 14,77 ans, soit **14 ans et 9 mois**. Cependant, nous pouvons observer certaines différences dans l'âge au diagnostic chez de nombreux patients. C'est ainsi que, si l'on compare l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b familiale et ceux atteints de PHP1b sporadique, on s'aperçoit que les premiers ont, en moyenne, découvert leur pathologie significativement **plus tard** ( $p = 0,002$ ). Les **cas familiaux** ont une moyenne d'âge au diagnostic située à **18 ans et 3 mois**, tandis que les **cas sporadiques** découvrent leur pathologie en moyenne à **presque 14 ans** (cf. Figure 36).

**Figure 36. Diagramme en boîte des âges au diagnostic chez les patients atteints de PHP1b familiale ou sporadique.** Le trait noir à l'intérieur de la boîte représente la médiane des âges au diagnostic, tandis que la croix reflète la moyenne.

### a. Phénotypes cliniques et âge au diagnostic

En fonction du phénotype clinique des patients, les âges moyens de découverte de la pathologie sont différents. Lorsque l'on compare les **patients atteints d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright** à ceux qui n'en souffrent pas, on note un âge moyen au diagnostic significativement **plus jeune** pour les premiers ( $p = 0,009$ ). En effet, les patients atteints d'AHO ont un âge moyen au diagnostic de **14 ans et 4 mois** ; tandis que ceux ne souffrant pas d'AHO découvrent leur pathologie vers **18 ans et 8 mois**. En revanche, la moyenne d'âge au diagnostic chez les patients possédant une résistance à la TSH n'est pas significativement différente de ceux n'en ayant pas ( $p = 0,11$ ). Elle se situe à **14 et 2 mois** en cas de résistance à la TSH et à environ **16 ans et 9 mois** sans résistance à la TSH. De même, si l'on compare les patients atteints d'une résistance à la TSH à ceux ayant une AHO, nous n'observons pas de différence significative entre les deux moyennes d'âge au diagnostic ( $p = 0,96$ ). Les patients souffrant à **la fois d'une AHO et d'une résistance à la TSH** découvrent leur PHP1b significativement **plus tôt** que les patients n'ayant qu'une AHO ( $p = 0,017$ ) ou qu'une résistance à la TSH ( $p = 0,008$ ).

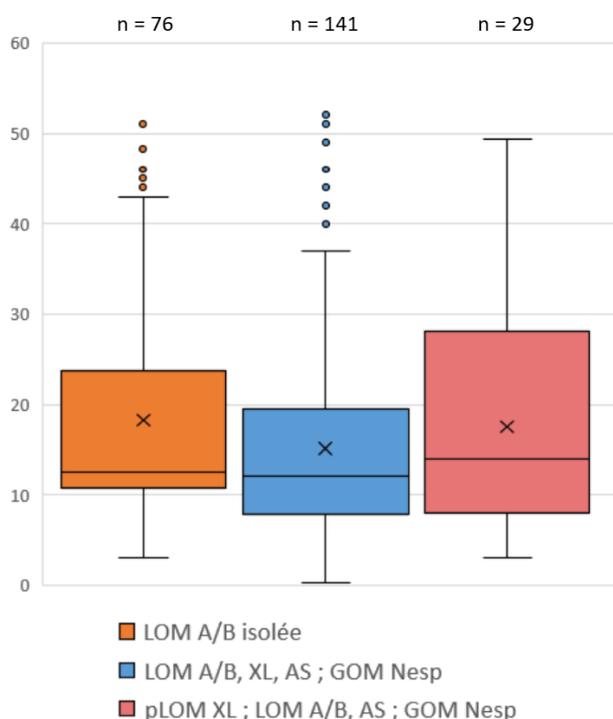
En moyenne, la pseudohypoparathyroïdie de type Ib chez ces patients est dépistée vers **8 ans et 7 mois** (cf. Figure 37).



**Figure 37. Diagramme en boîte de l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b en fonction du phénotype clinique.** On observe ici une différence significative entre les patients atteints d'une AHO et ceux n'en ayant pas. De même la différence est significative entre les patients atteints à la fois d'AHO et d'une résistance à la TSH et ceux atteints uniquement d'une résistance à la TSH ou d'AHO. Le trait noir à l'intérieur de la boîte représente la médiane des âges au diagnostic, tandis que la croix reflète la moyenne. Cohorte 1 : cohorte de patients sans les articles de catégorie 2 (cf. Figure 26) ; rTSH : résistance à la TSH ; AHO : ostéodystrophie héréditaire d'Albright.

### b. Profils de méthylation et âge au diagnostic

En ce qui concerne les différents profils de méthylation, aucune différence significative

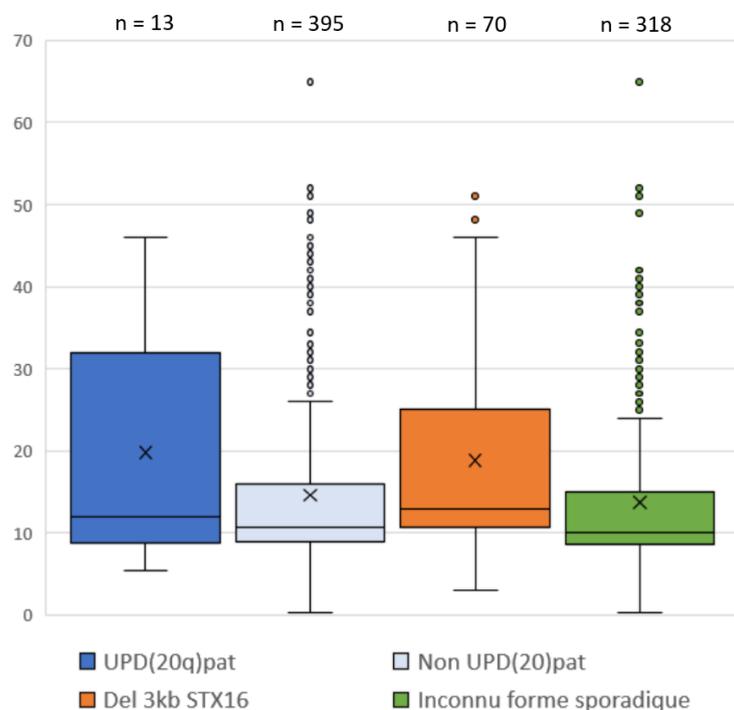


n'est visible entre les différentes moyennes d'âge au diagnostic (cf. Figure 38). Les patients présentant une LOM A/B isolée découvrent en moyenne leur pathologie vers 18 ans et 3 mois. Ceux ayant des LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS et un GOM Nesp55 ont un âge moyen au diagnostic de **15 ans et 2 mois**. Enfin, la moyenne d'âge au diagnostic chez les patients ayant une pLOM XL $\alpha_s$ , une LOM A/B et NespAS et un GOM Nesp55 est de **17 ans et 6 mois**.

**Figure 38. Diagramme en boîte de l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b en fonction des profils de méthylation.** Aucune différence significative n'est visible entre les différentes moyennes d'âge au diagnostic (LOM A/B isolée et LOM A/B, XL, AS ; GOM Nesp :  $p = 0,064$  ; LOM A/B isolée et pLOM XL ; LOM A/B, AS ; GOM Nesp :  $p = 0,78$  ; LOM A/B, XL, AS ; GOM Nesp et pLOM XL ; LOM A/B, AS ; GOM Nesp :  $p = 0,32$  ). Le trait noir à l'intérieur de la boîte représente la médiane des âges au diagnostic, tandis que la croix reflète la moyenne. LOM : perte de méthylation ; pLOM : LOM partielle ; GOM : gain de méthylation ; A/B, XL, AS, Nesp : respectivement régions de méthylation différentielle A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS et Nesp55.

### c. Anomalies génétiques et âge au diagnostic

L'âge de découverte de la PHP1b varie suivant les anomalies génétiques mises en cause. En effet, l'âge moyen au diagnostic des patients présentant une PHP1b **sporadique sans anomalie génétique** précise retrouvée est de **13 ans et 9 mois**. Cet âge est significativement **plus jeune** que celui des patients ayant une **délétion de 3 kb du gène STX16** ( $p < 0,001$ ) qui ont en moyenne **18 ans et 10 mois** au diagnostic (cf. Figure 39). De même, ces patients se font dépister **plus jeune** que ceux présentant une **UPD(20)pat** ou une **UPD(20q)pat** ( $p = 0,04$ ). L'âge moyen au diagnostic des patients ayant une **UPD(20)pat** ou une **UPD(20q)pat** est de **19 ans et 10 mois**. Ceux n'ayant aucune isodisomie du chromosome 20 découvrent en moyenne leur pathologie à **14 ans et 7 mois**. Cependant, il n'existe aucune différence significative entre l'âge moyen au diagnostic des patients ayant une **UPD(20)pat** ou une **UPD(20q)pat** et ceux n'en ayant pas ( $p = 0,09$ ). Ce résultat est néanmoins à prendre avec précautions car le nombre de patients ayant une isodisomie du chromosome 20 est très faible dans cette méta-analyse (seuls 13 patients avaient à la fois leur âge au diagnostic disponible et une UPD(20)pat ou une UPD(20q)pat). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients présentant une délétion de 3 kb du gène *STX16* et ceux ayant une UPD(20)pat ou une UPD(20q)pat ( $p = 0,8$ ).



**Figure 39. Diagramme en boîte de l'âge au diagnostic des patients atteints de PHP1b en fonction des anomalies génétiques mises en cause. Le trait noir à l'intérieur de la boîte représente la médiane des âges au diagnostic, tandis que la croix reflète la moyenne.**

## Discussion

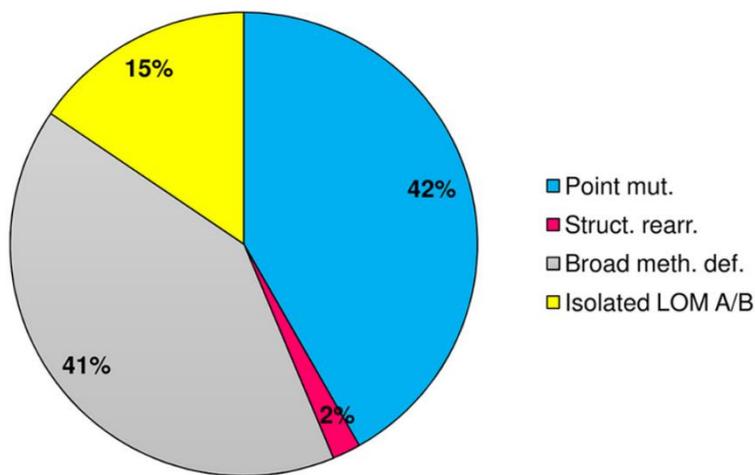
Toutes les données récoltées lors de cette méta-analyse permettent de mettre en lumière différents aspects de la pseudohypoparathyroïdie de type Ib. Cependant, les résultats montrés ici sont à **nuancer** puisqu'il s'agit d'une méta-analyse de la littérature. Afin de vérifier nos données, nous allons donc les comparer à la publication d'**Elli et al. de 2016**(116).

### I. Comparaison avec Elli *et al.*, 2016

La publication d'Elli *et al.* de 2016 est une étude européenne ayant récolté les données de 407 patients ayant une pathologie liée au locus *GNAS* entre 2005 et 2015. Elle a été réalisée grâce au réseau EuroPHP et regroupe des cas provenant de France (131 patients), d'Italie (177 patients) et d'Espagne (99 patients). Parmi ces cas, **229 patients** présentaient une PHP1b. Ceci représente une cohorte plus petite que celle de cette méta-analyse (480 patients) mais reste la plus grande cohorte de patients atteints de PHP1b jamais publiée jusqu'ici.

#### a. Profils de méthylation généraux

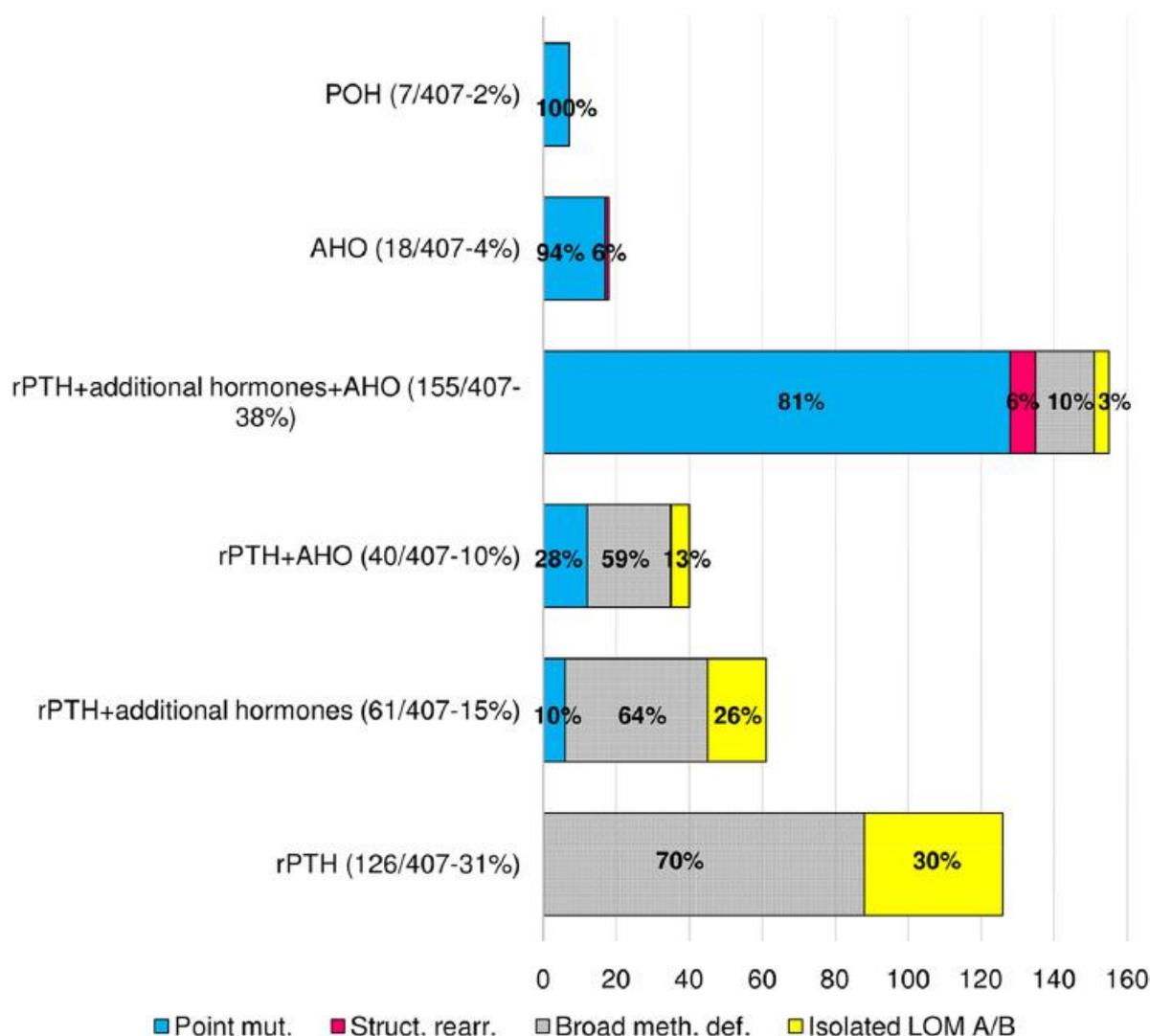
Elli *et al.* avaient 63 patients (soit 27,5%) avec une LOM A/B isolée et 166 patients (soit 72,5%) avec un déficit large de méthylation (*cf.* Figure 40). Cette répartition est concordante avec celle trouvée dans cette méta-analyse.



**Figure 40. Prévalence des déficits moléculaires de *GNAS* dans la cohorte de 407 patients de l'étude d'Elli et al. de 2016.** Les mutations ponctuelles (42%) et les déficits de la méthylation affectant les 4 DMR de *GNAS* (41%) sont les causes moléculaires les plus fréquentes de PHP. Point mut. : mutations ponctuelles ; Struct. Rearr. : réarrangement structuraux ; Broad meth. def. : défaut large de méthylation ; Isolated LOM A/B : perte de méthylation isolée de la DMR A/B. – D'après Elli et al., 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(114)

En ce qui concerne la répartition des profils de méthylation généraux en fonction des phénotypes cliniques observés, on note une légère différence entre les deux études (*cf.* Figure 41). En effet, Elli *et al.* ont une répartition de leurs patients présentant une **AHO (29 patients)** de 82% de défauts larges de méthylation et 18% de LOM A/B isolée. Cette publication n'a pas regardé les patients ayant une résistance à la TSH mais ceux ayant une résistance hormonale

en plus de la résistance à la parathormone commune à toutes les PHP1. Donc les patients ayant une résistance à la **TSH**, aux **gonadotrophines** et/ou une résistance à la **GHRH** étaient inclus dans ces patients. Cependant, nous pouvons observer dans cet article que les patients présentant une **résistance hormonale supplémentaire (55 patients)** avaient à 71% un défaut large de méthylation et à 29% une LOM A/B isolée. Enfin les patients ayant à la fois une **résistance hormonale supplémentaire et une AHO (20 patients)** avaient à 77% un défaut large de méthylation et à 23% une LOM A/B isolée. Ces pourcentages diffèrent de cette méta-analyse probablement en raison du **faible nombre de patients observés** possédant ces caractéristiques dans l'article d'Elli *et al.*.



**Figure 41. Répartition des anomalies moléculaires de GNAS en fonction des phénotypes cliniques observés chez les patients atteints de PHP.** Le nombre et le pourcentage de cas appartenant à chaque sous-types cliniques sont reportés entre parenthèse. Les pourcentages ont été déterminés pour chaque sous-type individuel. Point mut. : mutations ponctuelles ; Struct. Rearr. : réarrangement structuraux ; Broad meth. def. : défaut large de méthylation ; Isolated LOM A/B : perte de méthylation isolée de la DMR A/B. – D’après Elli *et al.*, 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(114)

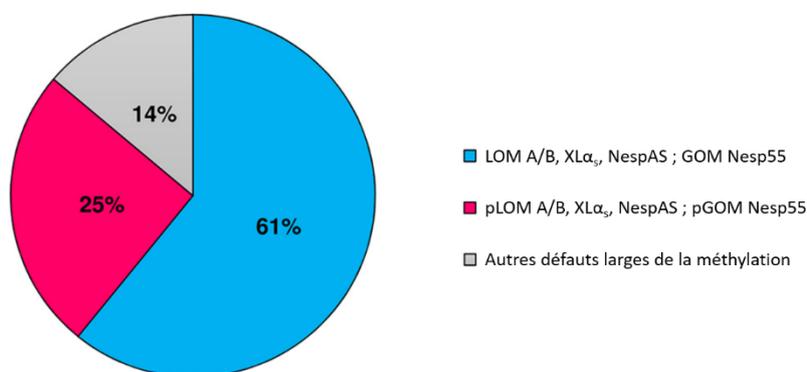
### b. Défauts large de méthylation

Lorsque l'on compare la publication d'Elli *et al.* à cette méta-analyse, on s'aperçoit qu'elle présente beaucoup moins de défauts larges de méthylation différents. Elle décrit en tout **6 types** de défauts larges de méthylation contre les **12 étudiés** dans cette méta-analyse :

- LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; pGOM Nesp55
- pLOM XL $\alpha_s$  ; LOM A/B, NespAS ; GOM Nesp55
- pLOM XL $\alpha_s$ , NespAS ; LOM A/B ; GOM Nesp55
- pLOM NespAS ; LOM A/B, XL $\alpha_s$  ; GOM Nesp55
- LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; pGOM Nesp55

Il est à noter que le dernier profil de méthylation (LOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; pGOM Nesp55) n'a pas été observé dans cette méta-analyse.

Sur les 166 patients ayant un défaut large de méthylation dans la publication d'Elli *et al.*, 101, soit **60,8%** avaient un défaut large de méthylation **complet** (*cf.* Figure 42). De même 19, soit **11,4%** avaient un défaut de méthylation **partiel de la DMR XL $\alpha_s$**  (*cf.* Figure 43). Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans cette méta-analyse (67,3% et 13,8%). Cependant,

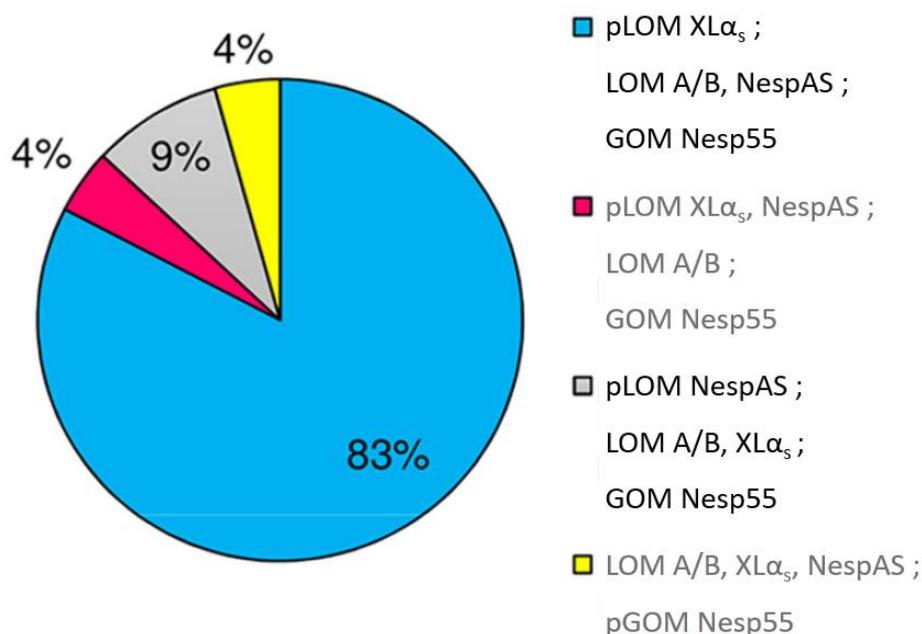


**Figure 42. Répartition des différents profils de méthylation des défauts larges de méthylation du locus GNAS dans l'étude d'Elli *et al.* de 2016. – Traduit d'après Elli *et al.*, 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(114)**

42 patients dans leur étude, soit 25,3%, avaient un défaut de méthylation partiel sur tous les DMR du locus GNAS (pLOM A/B, XL $\alpha_s$ , NespAS ; pGOM Nesp55). Dans cette méta-analyse, seuls 9 patients, soit **4,1%**, ont un profil de méthylation identique. Cette grande

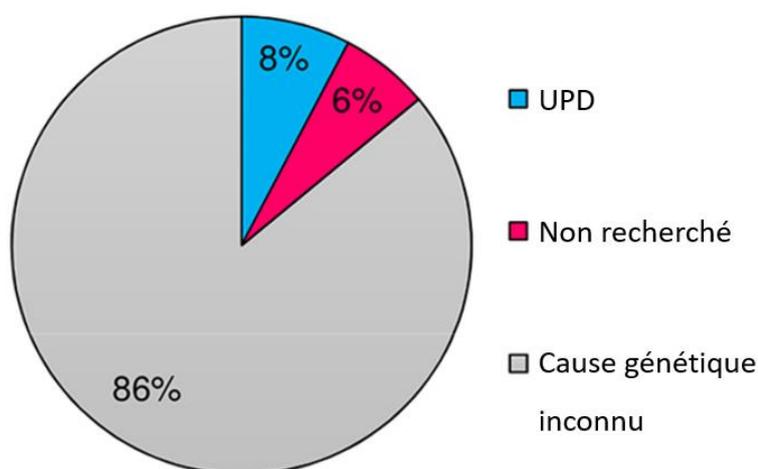
différence peut probablement s'expliquer par les seuils limites mis en place pour distinguer un déficit partiel d'un déficit complet de méthylation sur chaque DMR. De plus, les différents articles étudiés n'utilisaient pas tous la **même méthode d'exploration** des anomalies de méthylation du locus GNAS. Donc utiliser des seuils limites identiques pour chaque publication

a pu amener à la création d'un biais dans la répartition des différents profils de méthylation visualisés.



**Figure 43. Répartition des différents profils de méthylation des autres défauts larges de méthylation du locus GNAS (23 patients) dans l'étude d'elli et al. de 2016. – Traduit d'après Elli et al., 2016, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.(114)**

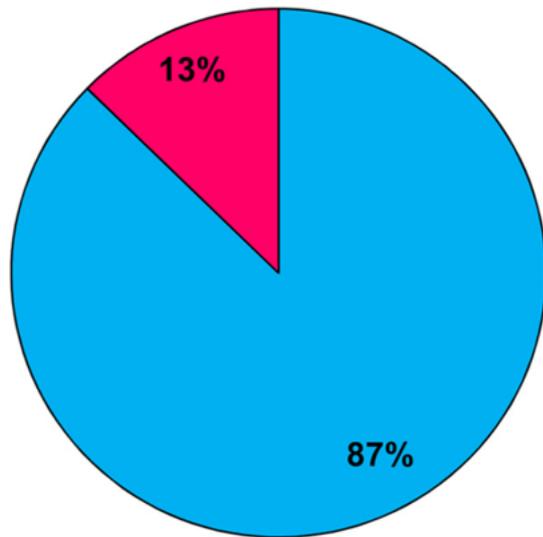
Dans l'article d'elli et al. de 2016, environ **9%** des patients présentant un défaut large de méthylation possèdent une isodisomie uniparentale paternelle au moins sur le bras long du chromosome 20 (cf. Figure 44). Il est à noter que ces patients ne sont pas séparés entre ceux ayant une isodisomie du chromosome entier ou simplement une UPD(20q)pat. Ce résultat reste concordant avec cette méta-analyse où les isodisomies se situent à **7,7%** des défauts larges de méthylation.



**Figure 44. Répartition des différentes anomalies génétiques chez les patients présentant un défaut large de méthylation sur le locus GNAS dans l'étude d'elli et al. de 2016. – Traduit d'après Elli et al., 2016, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.(114)**

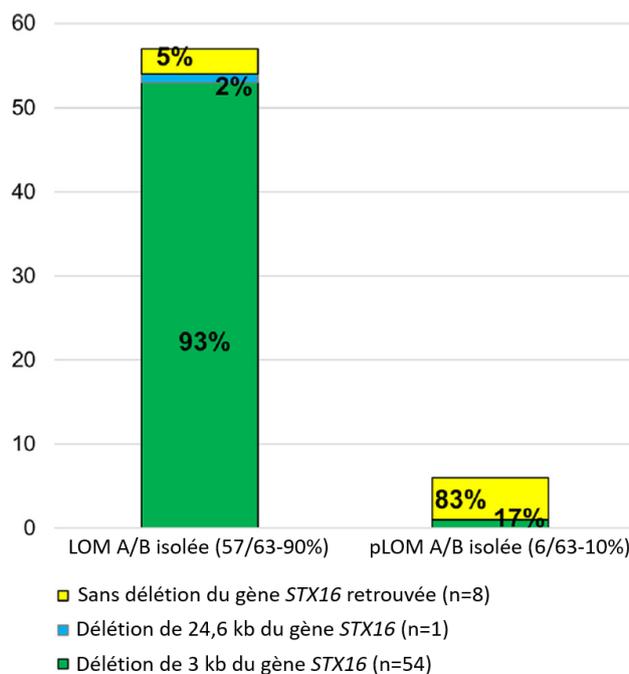
### c. LOM A/B isolée

Dans cette méta-analyse, les patients possédant une LOM A/B isolée avaient majoritairement, à **93,6%**, une **délétion de 3 kb sur le gène STX16**. Deux pourcents avaient



- Cause génétique identifiée
- Aucune cause génétique retrouvée

**Figure 45. Répartition des identifications d'anomalies génétiques chez les patients ayant une LOM ou une pLOM A/B isolée dans l'étude d'Elli et al. de 2016.** – Traduit d'après Elli et al., 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(114)



**Figure 46. Répartition des délétions du gène STX16 en fonction du défaut de méthylation isolé sur la DMR A/B chez les patients atteints de PHP.** – Traduit d'après Elli et al., 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(114)

une **autre délétion** sur le gène *STX16* et les **4%** restants n'avaient pas de cause génétique retrouvée. Chez Elli *et al.*, la majorité des patients avaient aussi une **délétion de 3 kb du gène STX16 (85,7%)**. Un seul patient sur les 63 étudiés, soit **1,6%**, présentait une **délétion de 24,6 kb du gène STX16** et le reste, soit **12,7%** n'avaient pas de cause génétique identifiée (*cf.* Figure 45). Les deux études concordent donc ici. Il existe cependant une différence majeure au niveau des patients ayant une LOM A/B isolée entre ces deux études. Dans cette méta-analyse, aucun patient n'avait de **pLOM A/B isolée**. En revanche, dans la publication d'Elli *et al.*, 6 patients sur 63, soit **9,5%** des pertes de méthylation isolées au niveau de la DMR A/B étaient partielles. De plus, sur les pLOM A/B isolées, la publication d'Elli *et al.* montre qu'il est moins souvent retrouvé de cause génétique expliquant la PHP1b par rapport aux LOM A/B isolées (*cf.* Figure 46)

Ces différences peuvent potentiellement s'expliquer par l'obtention différente des cohortes entre cette méta-analyse et l'article d'Elli *et al.*. En effet, la publication avec laquelle cette

méta-analyse est comparée est une étude ayant récupéré **tous les cas de PHP** de trois pays différents sur une période de 10 ans. À l'inverse, cette méta-analyse a, par définition, repris des données **déjà publiées** dans la littérature. Potentiellement ces données peuvent donc être soumises à un **biais de recrutement**.

#### d. Âge au diagnostic

La moyenne d'âge au diagnostic dans notre étude pour les **LOM A/B isolée** était de **18 ans et 3 mois** tandis que pour les **défauts larges de méthylation**, cet âge descendait à **14 ans**. Dans la publication d'Elli *et al.*, la moyenne d'âge au diagnostic est plus élevée dans les deux populations. Respectivement, elles sont de **23 ans et 1 mois** et **22 ans et 6 mois** (*cf.* Figure 47). Ceci montre une nette différence entre les deux études. D'un côté, notre méta-analyse montre une différence significative entre l'âge au diagnostic de ces deux populations ( $p = 0,002$ ). De l'autre, Elli *et al.* n'y voit aucune différence.

	Italie			Espagne			France			TOTAL			Âge au diagnostic moléculaire (moyenne ± écart-type)		
	F	M	F + M	F	M	F + M	F	M	F + M	F	M	F + M	F	M	F + M
Mut. ponct. <i>GNAS</i>	53	32	85	21	22	43	21	21	42	95	75	170	10.9 ± 10.3	9.9 ± 12	10.5 ± 11
Réarr. struct.	1	3	4		2	2	2		2	3	5	8	19 ± 8.5	16.8 ± 14,5	17.6 ± 11.9
Défauts larges méth.	39	32	71	23	21	44	25	26	51	87	79	166	23.8 ± 13.2	21.1 ± 14.2	22.5 ± 13.7
LOM/pLOM A/B isolée	6	11	17	4	6	10	17	19	36	27	36	63	29.2 ± 15.9	21.7 ± 10.7	23.1 ± 13.7
	99	78	177	48	51	99	65	66	131	212	195	407			

**Figure 47. Tableau des données démographiques des 407 patients de l'article d'Elli *et al.* de 2016.** Les colonnes 2-5 montrent le nombre de patients suivant leur nationalité et leur sexe. La colonne 6 résume les moyennes d'âge au diagnostic moléculaire des patients. F : femmes ; M : hommes ; F+M : somme des femmes et des hommes. – Traduit d'après Elli *et al.*, 2016, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.(114)

## II. Limites de la méta-analyse

Malgré toute l'attention portée à cette méta-analyse, il persiste néanmoins certaines limites à l'exploitation de nos données. En effet, il s'agit d'une méta-analyse ce qui signifie, notamment, l'existence de **biais de répétition** et de **sélection** dans les articles étudiés. Cela implique également la présence de **données manquantes** différentes selon les études. Pour pallier cela, l'analyse des données a été la plus rigoureuse possible afin d'être plus proche de la réalité.

#### a. Biais de sélection et de répétition

Comme évoqué dans la partie Matériel et méthode, les articles choisis pour faire partie de cette méta-analyse ont été soigneusement étudiés afin d'éviter tout **biais de sélection**. Néanmoins, quelques-uns présentent tout de même ce type de biais. Le plus notable concerne les **articles de catégorie 2** (*cf.* Figure 26), qui ont tous le même biais de sélection basé sur les patients possédant une PHP1b déterminée comme étant **sporadique**. L'autre biais de

sélection est celui de l'article de **Molinaro *et al.* de 2015**, qui a sélectionné uniquement des patients ayant présentés une **hypothyroïdie** avant l'apparition d'une résistance à la PTH. Afin de remédier à ces biais de sélection, l'analyse des données a été réalisée sans prendre en compte les patients provenant des articles de catégorie 2, dans les cas où l'on observait à la fois les **cas sporadiques et familiaux**. C'est pourquoi il est possible d'observer une cohorte dénommée « **cohorte 1** » dans certains graphiques, qui ne prend en compte que les articles de catégorie 1. En ce qui concerne l'article de Molinaro *et al.*, les données de ses patients ont été écartés seulement dans le calcul de la répartition des patients ayant une résistance à la TSH.

Durant la sélection des articles de cette méta-analyse, plusieurs choix ont été effectués afin de diminuer au maximum la présence de **biais de répétition de patients**. Ceci a dû être réalisé tout en maintenant une cohorte suffisante pour avoir des données à exploiter.

La plupart des articles précisent qu'il existe des patients déjà cités dans d'autres articles. C'est ainsi que les publications de Schipani *et al.* de 1995(113), de Fernández-Rebollo *et al.* de 2011(114) et de Linglart *et al.* de 2007(115) ont été écartées de cette méta-analyse. C'est aussi de la même manière qu'une patiente a été écartée de l'article de Maupetit-Méhouas *et al.* de 2011 car déjà présente dans celle de Maupetit-Méhouas *et al.* de 2013. Cette patiente était parue, pour la première fois, dans l'étude de cas de Mariot *et al.* de 2008(129). En revanche, tous ne précisent pas cette information, pourtant cruciale dans le choix des articles pour une méta-analyse. Nous pouvons notamment citer la publication de Fernández-Rebollo *et al.* de 2013 qui n'indique pas que 18 patients sur les 32 ont déjà été étudiés dans son article de 2010. Ce dernier contient d'ailleurs 20 patients dont seulement 2 ont été pris en compte dans cette méta-analyse afin d'éviter un biais de répétition. Ceci a été repéré en comparant les données des patients des deux articles entre eux.

La publication d'**Elli *et al.* de 2016** aurait pu être intégrée à la place des articles français, espagnols et italiens. Cependant, cela aurait entraîné un **biais trop important dans l'exploitation des données**. Ce seul article aurait représenté **plus de la moitié** de la cohorte de cette méta-analyse. De plus, les données des patients pris en compte dans cette étude n'étaient pas disponibles en détail contrairement au reste des articles utilisés. Cela explique que cette étude soit écartée ici.

Malgré tout, il persiste un risque de biais de répétition dans cette méta-analyse. En effet, des patients de la publication de **Linglart *et al.* de 2007** ont été **repris dans trois études** différentes utilisées ici (*cf.* Figure 27). Certains patients peuvent donc potentiellement être répétés jusqu'à 3 fois dans cette méta-analyse. Même si cela ne concerne qu'un **faible nombre de patients**, cela pourrait, tout de même, entraîner une dérive dans l'analyse des données. De plus, certains articles provenant du même pays laissent planer un doute quant à l'existence de cas en commun entre eux. C'est notamment le cas des publications d'**Elli *et al.* de 2014**(81) et de **De Sanctis *et al.* de 2016**(128).

#### *b. Différences et données manquantes*

Une fois les articles sélectionnés et vérifiés, il a fallu récolter toutes les données des patients inclus dans ces articles. Néanmoins, celles-ci n'étaient **pas récupérées de la même manière, ni forcément recherchées** dans toutes les études. Il existe donc des **données manquantes** sur un certain nombre de paramètres ainsi que des **approximations** sur certaines cohortes et certains paramètres.

Pour la publication de **Chu *et al.* de 2018**(126), les données de tous les patients ont été approximées. Seules les proportions de patients possédant telle ou telle anomalie étaient connues. Par exemple, la moyenne d'âge des cas familiaux dans cette étude était fixée à 10,7 ans soit 10 ans et 8 mois. De ce fait, tous les cas familiaux de cet article ont été considérés comme ayant un âge moyen au diagnostic de 10,7 ans dans cette méta-analyse. Cela ne change en rien la moyenne d'âge au diagnostic de toutes les cohortes étudiées ici. Cependant, cela modifie les **écarts-types** et les **médianes**. Cette approximation peut donc avoir un impact sur les différentes **valeurs de  $p$**  calculées au travers de cette méta-analyse.

En ce qui concerne les données manquantes, celles-ci n'étaient **pas prises en compte** lors du calcul des différents pourcentages et moyennes d'âges. Cela a permis de se fixer sur les données connues uniquement pour le calcul de chaque paramètre. Ainsi, les chiffres rendus au cours de cette méta-analyse ne subissent pas les effets d'une sous-estimation provoquée par un nombre conséquent de données manquantes.

### III. Interprétation

De toute cette méta-analyse, quelques chiffres et valeurs de  $p$  significatives sortent du lot et nous informent sur l'épidémiologie de la PHP1b.

### a. Dépistage clinique

Tout d'abord, nous avons pu voir que le dépistage d'une pseudohypoparathyroïdie de type Ib se fait **plus tôt** lorsqu'il existe des **signes cliniques** associés. Les patients présentant une **AHO** se font diagnostiquer avant ceux qui n'en ont pas. De même, les patients ayant à la fois **une AHO et une résistance à la TSH** découvrent leur pathologie **plus précocement** que ceux n'ayant qu'une AHO, ou qu'une résistance à la TSH. Le dépistage de la PHP1b est donc principalement **clinique**. Ceci est logique puisque les patients vont se faire dépister au décours d'une consultation pour leurs symptômes.

Au niveau biologique, la PTH n'est pas un paramètre mesuré couramment dans les bilans de routine. Mais cela n'est pas le cas de la TSH. Alors pourquoi n'y a-t-il pas de différence significative entre l'âge moyen au diagnostic des patients ayant une résistance à la TSH, par rapport à ceux n'en ayant pas ? Cela peut éventuellement s'expliquer par un **manque de puissance** de notre méta-analyse puisque la valeur de  $p$  se situe à 0,109. Mais cela pourrait également être dû à la rareté de la pseudohypoparathyroïdie. Les médecins observant des TSH élevées ne vont pas penser tout de suite à une PHP mais plutôt à des **pathologies plus courantes** comme une hypothyroïdie auto-immune. Cela risque d'entraîner une erreur de diagnostic. Plus tard, lorsqu'une AHO ou une hypercalcémie/résistance à la PTH sera découverte, le diagnostic sera revu.

Ensuite, nous pouvons observer via cette méta-analyse que les patients présentant une **AHO** ont plus souvent un **défaut large de méthylation** au niveau du locus *GNAS*. Alors que 3 patients sur 4 ayant une PHP1b ont un défaut large de méthylation, cette proportion passe à **9 patients sur 10** lorsque ceux-ci ont une AHO.

### b. Causes génétiques inconnues

Enfin, le dernier point important reste que l'on ne connaît **pas de cause génétique** à la PHP1b chez la majorité des patients. Il existe, certes, des causes répandues de PHP1b comme la **délétion de 3kb du gène STX16** ou l'**UPD(20q)pat**, mais ceux-ci ne représentent que **30%** des cas. Chez les patients atteints de **PHP1b familiales**, seuls **3,2%** d'entre eux n'ont pas de cause identifiée. Cette proportion est très faible et contraste avec les **cas sporadiques** où l'on ne retrouve pas d'anomalie génétique chez **92%** des patients.

Deux hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. La première est l'existence d'une **anomalie génétique non-identifiée** chez ces patients. Cela peut être le cas d'**anomalies rares**

**non recherchées** comme une délétion au niveau de NespAS et de Nesp55, ou encore une délétion du gène *STX16* autre que celle de 3 kb. L'anomalie génétique peut également être difficile à identifier comme dans le **mosaïcisme**. On peut aussi supposer l'existence d'une **autre ICR** modulant les DMR du locus *GNAS* qui serait atteinte chez de nombreux patients. Cette ICR inconnue ne serait donc ni identifiée ni étudiée lors de la recherche d'une cause génétique chez tous les patients étudiés. Si cette hypothèse est correcte, alors les analyses futures par **séquençage de génomes entiers** ou **WGS** (*whole genome sequencing*), pourrons nous apporter des réponses concrètes.

La seconde hypothèse est liée à la formation de la méthylation de l'ADN au niveau du locus *GNAS*. En effet, le principe de l'hérédité de cette méthylation reste inconnu en ce jour. On ne sait pas pourquoi l'ADN hérité du père est méthylé d'une certaine manière et celui de la mère d'une autre. En revanche, on suppose que cela se produit **au niveau de la formation des gamètes**. Ainsi, la seconde hypothèse serait un **défaut lors de la production des gamètes** avant même la fécondation et la création du fœtus. Les gamètes maternels ainsi créés seraient « défectueux » car méthylés d'une mauvaise manière sur le locus *GNAS*. Si cette hypothèse est juste, alors toute recherche d'anomalie de l'ADN chez la personne atteinte de cette pathologie est inutile. L'information présente dans l'ADN de cette personne ne sera pas la cause de sa pathologie. Ce sera simplement le résultat de la conception anormale d'un gamète.

### *c. Importance de la génétique*

Au niveau clinique, il n'y a parfois que peu de différence entre une PHP de type Ia et une de type Ib. Nous avons vu que certains cas de PHP1b peuvent aussi présenter une AHO, ainsi qu'une résistance à d'autres hormones que la PTH. Il existe donc une **superposition clinique** entre ces deux pathologies. De ce fait, seule la **génétique** permet de distinguer les différents types de PHP. Malheureusement, certains cliniciens posent un diagnostic trop précis en parlant de PHP de type Ia ou Ib seulement sur la clinique. Cela amène donc à des **erreurs de diagnostic** rattrapées parfois après une analyse génétique.(130) Dans cette méta-analyse, **24 patients** dans deux études différentes avaient été diagnostiqués comme ayant une **PHP de type Ia** alors qu'ils possédaient un défaut de méthylation au niveau du locus *GNAS*, soit une **PHP1b**.(81,118)

d. Distinction entre cas familiaux et cas sporadiques

En théorie, la distinction entre cas familiaux et cas sporadiques se fait sur la transmission de la pathologie. Si celle-ci provient d'une anomalie génétique héréditaire, alors on parlera de cas familial. Dans tout autre cas, on parlera de cas sporadique. Cependant, en pratique, cela est plus complexe puisque l'ADN des parents n'est pas toujours simple à récupérer. De ce fait, certains cas sont désignés comme étant familial ou sporadique **sur la base du profil de méthylation** de leur ADN au niveau du locus *GNAS*.

Si l'on regarde les résultats obtenus dans cette méta-analyse, on comprend assez vite la pertinence de cette méthode de classification des PHP1b (cf. Figure 33, partie B). En revanche, on observe aussi que celle-ci reste **approximative** et n'est pas parfaite. En effet, la publication de Takatani *et al.* de 2016, présente dans cette méta-analyse, n'a observé que des patients atteints de **PHP1b sporadique**. Or, chez l'un de ces patients, **deux délétions**, situées au niveau de NespAS et Nesp55 et responsables de sa PHP1b, lui ont été transmises par sa mère. Les délétions au niveau de cette ICR provoquent un **défaut large de méthylation** qui a classé ce patient en cas sporadique. C'est pour cela que ce cas familial a été confondu avec un cas sporadique et intégré dans l'étude de Takatani *et al.* de 2016. De la même manière, une erreur inverse est possible. Dans la publication de Cho *et al.* de 2013, un patient considéré comme cas familial car possédant une **LOM A/B isolée**, s'est révélé être un cas sporadique. L'**analyse de l'ADN des parents et de la fratrie** de ce patient ont révélé que sa délétion de 3 kb du gène *STX16* était **de novo** et non pas héritée (cf. Figure 35).

La plupart des études incluses dans cette méta-analyse ont fait la distinction entre cas familiaux et sporadiques suivant le profil de méthylation. Ceci rajoute encore une **limite** à cette méta-analyse puisque nous venons de voir que, même si cette méthode est pertinente dans la majorité des cas, elle reste **approximative**.

## Conclusion

L'objectif de cette méta-analyse était d'objectiver autant que possible la **répartition des différentes anomalies génétiques** provoquant une PHP1b. Au travers de l'analyse de 480 patients répartis dans 15 publications différentes, nous avons pu étudier cette **répartition**, ainsi que les **profils de méthylation** des patients et leurs **phénotypes cliniques**.

Finalement, que peut-on retenir de cette méta-analyse ? Tout d'abord, nous avons pu observer que les patients possédant une **ostéodystrophie héréditaire d'Albright** se font diagnostiquer **plus tôt** que les autres. Ces patients sont aussi plus souvent porteurs d'un **défaut large de méthylation** au niveau du locus *GNAS*.

Ensuite, deux anomalies génétiques sortent du lot et représentent environ **30%** des patients atteints de PHP1b. La **délétion de 3 kb du gène *STX16*** est l'anomalie génétique la plus répandue parmi les cas familiaux (**près de 92%**). L'**isodisomie uniparentale paternelle du bras long du chromosome 20** représente seulement **7,7%** des cas sporadiques, mais reste l'une des deux anomalies les plus répandues.

Enfin, chez la **grande majorité** des patients atteints de PHP1b, **aucune cause génétique** n'est retrouvée. C'est le cas, notamment des patients ayant un défaut large de méthylation au niveau du locus *GNAS*. Afin de comprendre l'origine de ces cas de PHP1b, il faudrait, en premier lieu, **comprendre comment se transmet l'empreinte parentale**. En comprenant le fonctionnement de sa transmission, nous pourrions ainsi comprendre où se situent les erreurs amenant à une pseudohypoparathyroïdie de type Ib. Que ces erreurs se produisent soient durant la formation des gamètes, ou soient au sein du code génétique, sur une ICR pour le moment inconnue.

## Bibliographie

1. Avery O, Macleod C, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med.* 1 févr 1944;79(2):137-58.
2. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 25 avr 1953;171(4356):737-8.
3. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Génétique.* 8ème ed. Pearson Education Inc./Prentice Hall; 2006.
4. Hayes H. ADN et chromosomes. *Inra Prod Anim [Internet].* 2000 [cité 17 sept 2020];13(Hors-série). Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/productions-animales/2000-Volume-13/Numero-Hors-Serie-2000/ADN-et-chromosomes>
5. Heilig R, Brüls T. Premiers regards sur la séquence du génome humain. *Médecine Sci Paris.* 2001;17(3):299-308.
6. Kahn A, Dreyfus J-C, Goossens M, Briand P, Montagutelli X. Lexique : Gènes, oncogènes et médecine - I. Structure et expression des gènes. *Med Sci Paris.* 1990;6 Suppl:S3-46.
7. Kornberg RD. The molecular basis of eukaryotic transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 août 2007;104(32):12955-61.
8. He Y, Fang J, Taatjes DJ, Nogales E. Structural visualization of key steps in human transcription initiation. *Nature.* 28 mars 2013;495(7442):481-6.
9. Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. THE MECHANISM OF EUKARYOTIC TRANSLATION INITIATION AND PRINCIPLES OF ITS REGULATION. *Nat Rev Mol Cell Biol.* févr 2010;11(2):113-27.
10. Bourc'his D. Epigénétique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>
11. Santoni FA, Stamoulis G, Garieri M, Falconnet E, Ribaux P, Borel C, et al. Detection of Imprinted Genes by Single-Cell Allele-Specific Gene Expression. *Am J Hum Genet.* 2 mars 2017;100(3):444-53.
12. Godelle B, Austerlitz F, Brachet S, Colas B, Cuguen J, Gandon S, et al. Système génétique, polymorphisme neutre et sélectionné : implications en biologie de la conservation. *Genet Sel Evol.* 1998;30 Suppl:S15-28.
13. Korzeniewski S, Hofman P, Brest P. Des polymorphismes silencieux plutôt bruyants. *médecine/sciences.* 1 févr 2013;29(2):124-6.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the

American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2015;17(5):405-24.

15. Mendel G. Versuche uber Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen Naturforschenden Ver Brunn Fur.* 1866;4:3-47.
16. Orphanet - OrphaSchool. Transmission des maladies génétiques [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
17. Allgrove J. Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. *Calcium Bone Disord Child Adolesc.* 2015;28:7-32.
18. Weaver CM, Peacock M. Calcium. *Adv Nutr.* 30 avr 2011;2(3):290-2.
19. Piste P, Didwagh S, Mokashi A. Calcium and its Role in Human Body. *Int J Res Pharm Biomed Sci* [Internet]. 2013 [cité 16 oct 2020];4(2). Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/274708965\\_Calcium\\_and\\_its\\_Role\\_in\\_Human\\_Body](https://www.researchgate.net/publication/274708965_Calcium_and_its_Role_in_Human_Body)
20. Conseil Scientifique des Concours de l'Internat en Pharmacie. Concours de l'internat en pharmacie - Valeurs biologiques usuelles [Internet]. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche; 2009 [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes\\_biologiques\\_adultes\\_2009.pdf](http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf)
21. Lewis J. Revue générale des troubles de la concentration des phosphates - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-%C3%A9lectrolytiques/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-de-la-concentration-des-phosphates>
22. Ellam T, Chico T. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 1 févr 2012;220(2):310-8.
23. Kendrick J, Kestenbaum B, Chonchol M. Phosphate and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* mars 2011;18(2):113-9.
24. Hebert S, Brown E. The extracellular calcium receptor. *Curr Opin Cell Biol.* 1 janv 1995;7(4):484-92.
25. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling. *Physiol Rev.* 1 janv 2001;81(1):239-97.
26. Kapoor A, Satishchandra P, Ratnapriya R, Reddy R, Kadandale J, Shankar SK, et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann Neurol.* 2008;64(2):158-67.
27. Habener J, Potts J. Biosynthesis of parathyroid hormone (first of two parts). *N Engl J Med.* 14 sept 1978;299(11):580-5.

28. Habener J, Potts J. Biosynthesis of parathyroid hormone (second of two parts). *N Engl J Med*. 21 sept 1978;299(12):635-44.
29. Kronenberg H, Bringhurst F, Segre G, Potts J. Chapter 2 - Parathyroid Hormone Biosynthesis and Metabolism. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine M *The Parathyroids*. 2nd ed. Elsevier; 2001. p. 17-30.
30. Nissenson R. Chapter 5 - Receptors for Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein: Signaling and Regulation. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine M *The Parathyroids*. 2nd ed. Elsevier; 2001. p. 93-103.
31. Mannstadt M, Jüppner H, Gardella TJ. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1 nov 1999;277(5):F665-75.
32. Okuda K, Usui E, Ohyama Y. Recent progress in enzymology and molecular biology of enzymes involved in vitamin D metabolism. *J Lipid Res*. 8 janv 1995;36(8):1641-52.
33. Landrier J. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*. 2 janv 2014;21(3):D302.
34. Richter B, Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues—With and Without Klotho. *Front Endocrinol*. 2 mai 2018;9:189.
35. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(1):7-19.
36. Hanoune J. Prix Nobel de Médecine 1994 : Alfred G. Gilman, Martin Rodbell. Les protéines G un relais de transmission du signal entre récepteur et second messenger cellulaire. *Médecine Sci*. nov 1994;10(11):1183-4.
37. Bockaert J. Les récepteurs couplés aux protéines G - Prix Nobel de chimie 2012 Robert J. Lefkowitz et Brian Kobilka. *médecine/sciences*. 1 déc 2012;28(12):1133-7.
38. Overington J, Al-Lazikani B, Hopkins A. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov*. déc 2006;5(12):993-6.
39. Angers S, Salahpour A, Bouvier M. Dimerization: an emerging concept for G protein-coupled receptor ontogeny and function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:409-35.
40. Jüppner H, Abou-Samra A, Freeman M, Kong X, Schipani E, Richards J, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*. 15 nov 1991;254(5034):1024-6.
41. Sarret P. Signalisation par les recepteurs membranaires couples aux proteines-g : etude fonctionnelle des recepteurs de la somatostatine et de la neurotensine [Internet] [These de doctorat]. [Nice]: Nice; 2020 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2000NICE5408>
42. Alexander SP, Christopoulos A, Davenport A, Kelly E, Marrion N, Peters J, et al. The Concise Guide To Pharmacology 2017/18: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol*. déc 2017;174 Suppl 1:S17-129.

43. Rasmussen S, DeVree B, Zou Y, Kruse AC, Chung KY, Kobilka TS, et al. Crystal Structure of the  $\beta$ 2Adrenergic Receptor-Gs protein complex. *Nature*. 19 juill 2011;477(7366):549-55.
44. Drieu la Rochelle A. Etude des interactions fonctionnelles entre récepteurs à peptide RF-amide et caractérisation de ligands bifonctionnels des récepteurs mu opioïde et NPFF [Internet] [These de doctorat]. Strasbourg; 2018 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2018STRAJ109>
45. Duc NM, Kim HR, Chung KY. Structural mechanism of G protein activation by G protein-coupled receptor. *Eur J Pharmacol*. 15 sept 2015;763(Pt B):214-22.
46. Sutherland E, Rall T, Menon T. Adenyl cyclase. I. Distribution, preparation, and properties. *J Biol Chem*. avr 1962;237:1220-7.
47. Bastepe M, Turan S, He Q. G Proteins in The Control of Parathyroid Hormone Actions. *J Mol Endocrinol*. mai 2017;58(4):R203-24.
48. MCT, NPT. GenAtlas GNAS complex locus [Internet]. GenAtlas. 2019 [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=3489>
49. Kottler M-L. Paternal GNAS mutations: Which phenotypes? What genetic counseling? *Ann Endocrinol*. mai 2015;76(2):105-9.
50. Peters J, Williamson CM. Control of imprinting at the Gnas cluster. *Epigenetics*. déc 2007;2(4):207-13.
51. Yu S, Yu D, Lee E, Eckhaus M, Lee R, Corria Z, et al. Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein alpha-subunit (Gsalph) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the gsalph gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 juill 1998;95(15):8715-20.
52. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. juin 2015;13(3):146-58.
53. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peccoz P, Spada A. The gsalph gene: predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2002;87(10):4736-40.
54. Germain-Lee EL, Ding CL, Deng Z, Crane JL, Saji M, Ringel MD, et al. Paternal imprinting of Galph(s) in the human thyroid as the basis of TSH resistance in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Biochem Biophys Res Commun*. 9 août 2002;296(1):67-72.
55. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs alpha is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2003;88(9):4336-41.
56. Chen M, Wang J, Dickerson KE, Kelleher J, Xie T, Gupta D, et al. Central nervous system imprinting of the G protein G(s)alpha and its role in metabolic regulation. *Cell Metab*. juin 2009;9(6):548-55.

57. Aunis D, Metz-Boutigue M. Chromogranines : de la découverte à la fonction. *médecine/sciences. avr 2001;17(4):418-27.*
58. McKusick V, Kniffin C. OMIM 139320 GNAS Complex Locus; GNAS [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man. 2018 [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://omim.org/entry/139320>
59. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res. 2005;63(2):65-74.*
60. Bastepe M, Fröhlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, Koshiyama H, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest. 15 oct 2003;112(8):1255-63.*
61. Linglart A, Maupetit-Méhouas S, Silve C. GNAS -Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting. *Horm Res Paediatr. 2013;79(3):119-29.*
62. Richard N, Abeguilé G, Coudray N, Mittre H, Gruchy N, Andrieux J, et al. A new deletion ablating NESP55 causes loss of maternal imprint of A/B GNAS and autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab. mai 2012;97(5):E863-867.*
63. Bastepe M, Fröhlich LF, Linglart A, Abu-Zahra HS, Tojo K, Ward LM, et al. Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohypoparathyroidism type Ib. *Nat Genet. janv 2005;37(1):25-7.*
64. Chillambhi S, Turan S, Hwang D, Chen H, Jueppner H, Bastepe M. Deletion of the GNAS Antisense Transcript Results in Parent-Of-Origin Specific GNAS Imprinting Defects and Phenotypes Including PTH-H-Resistance. *J Bone Miner Res. 1 sept 2008;23:S16-S16.*
65. Patten J, Johns D, Valle D, Eil C, Gruppuso P, Steele G, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med. 17 mai 1990;322(20):1412-9.*
66. Fischer J, Egert F, Werder E, Born W. An inherited mutation associated with functional deficiency of the alpha-subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs in pseudo- and pseudopseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab. mars 1998;83(3):935-8.*
67. Bastepe M, Lane AH, Jüppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q--and the resulting changes in GNAS1 methylation--as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. *Am J Hum Genet. mai 2001;68(5):1283-9.*
68. Linglart A, Carel JC, Garabédian M, Lé T, Mallet E, Kottler ML. GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab. janv 2002;87(1):189-97.*
69. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, Grötzinger J, Aydin C, Jüppner H, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gs $\alpha$ -receptor interaction. *Hum Mutat. juin 2011;32(6):653-60.*

70. Shore E, Ahn J, Jan de Beur S, Li M, Xu M, Gardner R, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):99-106.
71. Faust RA, Shore EM, Stevens CE, Xu M, Shah S, Phillips CD, et al. Progressive osseous heteroplasia in the face of a child. *Am J Med Genet A*. 1 avr 2003;118A(1):71-5.
72. Weinstein L, Shenker A, Gejman P, Merino M, Friedman E, Spiegel A. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med*. 12 déc 1991;325(24):1688-95.
73. Riminucci M, Fisher L, Majolagbe A, Corsi A, Lala R, De Sanctis C, et al. A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-albright syndrome. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. nov 1999;14(11):1987-9.
74. Fragoso MCBV, Domenice S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MAA, Zerbini MCN, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2003;88(5):2147-51.
75. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, et al. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science*. 23 mai 2014;344(6186):917-20.
76. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, et al. Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2018;103(6):2083-8.
77. Tannorella P, Minervino D, Guzzetti S, Vimercati A, Calzari L, Patti G, et al. Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 20 (UPD(20)mat) as Differential Diagnosis of Silver Russell Syndrome: Identification of Three New Cases. *Genes*. 17 avr 2021;12(4):588.
78. Landis C, Masters S, Spada A, Pace A, Bourne H, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature*. 31 août 1989;340(6236):692-6.
79. Williamson E, Ince P, Harrison D, Kendall-Taylor P, Harris P. G-protein mutations in human pituitary adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas. *Eur J Clin Invest*. févr 1995;25(2):128-31.
80. Yang I, Park S, Ryu M, Woo J, Kim S, Kim J, et al. Characteristics of gsp-positive growth hormone-secreting pituitary tumors in Korean acromegalic patients. *Eur J Endocrinol*. juin 1996;134(6):720-6.
81. Elli FM, de Sanctis L, Bollati V, Tarantini L, Filopanti M, Barbieri AM, et al. Quantitative analysis of methylation defects and correlation with clinical characteristics in patients with pseudohypoparathyroidism type I and GNAS epigenetic alterations. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2014;99(3):E508-517.
82. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol*. 2008;626:27-40.

83. Farfel Z, Brothers V, Brickman A, Conte F, Neer R, Bourne H. Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1981;78(5):3098-102.
84. McKusick V, Kniffin C. OMIM : % 203330 PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM, TYPE II; PHP2 [Internet]. *Online Mendelian Inheritance in Man.* 2008 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://omim.org/entry/203330>
85. Kaplan F, Craver R, MacEwen G, Gannon F, Finkel G, Hahn G, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am.* mars 1994;76(3):425-36.
86. Collins M, Dumitrescu C. Orphanet : Syndrome de McCune-Albright [Internet]. *Orphanet.* 2008 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=562](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=562)
87. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(5):178-86.
88. McKusick V, Kniffin C. OMIM : # 174800 MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME; MAS [Internet]. *Online Mendelian Inheritance in Man.* 2011 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://omim.org/entry/174800>
89. Bertherat J, Guignat L. Orphanet : Cushing syndrome due to macronodular adrenal hyperplasia [Internet]. *Orphanet.* 2012 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=18374](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18374)
90. McKusick V, Kniffin C. OMIM : # 219080 ACTH-INDEPENDENT MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA; AIMA1 [Internet]. *Online Mendelian Inheritance in Man.* 2014 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://omim.org/entry/219080>
91. Mantovani G. Orphanet : Pseudohypoparathyroidism [Internet]. *Orphanet.* 2014 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=12935](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12935)
92. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol.* janv 2000;10(1):29-33.
93. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):904-11.
94. Albright F, Burnett C, Smith P, Parson W. Pseudohypoparathyroidism, an example of « Sebright-Bantam syndrome »: report of three cases. *Endocrinology.* 1942;30:922-32.
95. Nwosu BU, Lee MM. Pseudohypoparathyroidism type 1a and insulin resistance in a child. *Nat Rev Endocrinol.* juin 2009;5(6):345-50.

96. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(8):476-500.
97. Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med.* 15 nov 1973;289(20):1056-60.
98. Rao D, Parfitt A, Kleerekoper M, Pumo B, Frame B. Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3',5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1985;61(2):285-90.
99. McKusick V, Kniffin C. OMIM : # 603233 PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM, TYPE IB; PHP1B [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man. 2010 [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://omim.org/entry/603233>
100. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, Elli FM, Bollati V, Vaira V, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):651-8.
101. Zazo C, Thiele S, Martín C, Fernandez-Rebollo E, Martinez-Indart L, Werner R, et al. Gs $\alpha$  activity is reduced in erythrocyte membranes of patients with pseudohypoparathyroidism due to epigenetic alterations at the GNAS locus. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2011;26(8):1864-70.
102. De Nanclares GP, Fernández-Rebollo E, Santin I, García-Cuartero B, Gaztambide S, Menéndez E, et al. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2007;92(6):2370-3.
103. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Jüppner H, Bastepe M. A Novel STX16 Deletion in Autosomal Dominant Pseudohypoparathyroidism Type Ib Redefines the Boundaries of a cis-Acting Imprinting Control Element of GNAS. *Am J Hum Genet.* mai 2005;76(5):804-14.
104. Elli FM, de Sanctis L, Peverelli E, Bordogna P, Pivetta B, Miolo G, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib: a novel inherited deletion ablating STX16 causes loss of imprinting at the A/B DMR. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2014;99(4):E724-728.
105. Yang Y, Chu X, Nie M, Song A, Jiang Y, Li M, et al. A novel long-range deletion spanning STX16 and NPEPL1 causing imprinting defects of the GNAS locus discovered in a patient with autosomal-dominant pseudohypoparathyroidism type 1B. *Endocrine.* 2020;69(1):212-9.
106. Takatani R, Molinaro A, Grigelioniene G, Tafaj O, Watanabe T, Reyes M, et al. Analysis of Multiple Families With Single Individuals Affected by Pseudohypoparathyroidism Type Ib (PHP1B) Reveals Only One Novel Maternally Inherited GNAS Deletion. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2016;31(4):796-805.

107. Chillambhi S, Turan S, Hwang D-Y, Chen H-C, Jüppner H, Bastepe M. Deletion of the noncoding GNAS antisense transcript causes pseudohypoparathyroidism type 1b and biparental defects of GNAS methylation in cis. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2010;95(8):3993-4002.
108. Perez-Nanclares G, Velayos T, Vela A, Muñoz-Torres M, Castaño L. Pseudohypoparathyroidism type 1b associated with novel duplications in the GNAS locus. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117691.
109. Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, et al. Complex Genomic Rearrangement Within the GNAS Region Associated With Familial Pseudohypoparathyroidism Type 1b. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2623-7.
110. Grigelioniene G, Nevalainen PI, Reyes M, Thiele S, Tafaj O, Molinaro A, et al. A Large Inversion Involving GNAS Exon A/B and All Exons Encoding Gs $\alpha$  Is Associated With Autosomal Dominant Pseudohypoparathyroidism Type 1b (PHP1B). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2017;32(4):776-83.
111. Bastepe M, Altug-Teber O, Agarwal C, Oberfield SE, Bonin M, Jüppner H. Paternal uniparental isodisomy of the entire chromosome 20 as a molecular cause of pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP-1b). *Bone.* 1 mars 2011;48(3):659-62.
112. Colson C, Decamp M, Gruchy N, Coudray N, Ballandonne C, Bracquemart C, et al. High frequency of paternal iso or heterodisomy at chromosome 20 associated with sporadic pseudohypoparathyroidism 1B. *Bone.* 2019;123:145-52.
113. Schipani E, Weinstein LS, Bergwitz C, Iida-Klein A, Kong XF, Stuhmann M, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1b is not caused by mutations in the coding exons of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1995;80(5):1611-21.
114. Fernández-Rebollo E, Pérez de Nanclares G, Lecumberri B, Turan S, Anda E, Pérez-Nanclares G, et al. Exclusion of the GNAS locus in PHP-1b patients with broad GNAS methylation changes: evidence for an autosomal recessive form of PHP-1b? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2011;26(8):1854-63.
115. Linglart A, Bastepe M, Jüppner H. Similar clinical and laboratory findings in patients with symptomatic autosomal dominant and sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b despite different epigenetic changes at the GNAS locus. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2007;67(6):822-31.
116. Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients Characterized by the EuroPHP Network. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3657-68.
117. Takatani R, Minagawa M, Molinaro A, Reyes M, Kinoshita K, Takatani T, et al. Similar frequency of paternal uniparental disomy involving chromosome 20q (patUPD20q) in Japanese and Caucasian patients affected by sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b (sporPHP1B). *Bone.* oct 2015;79:15-20.

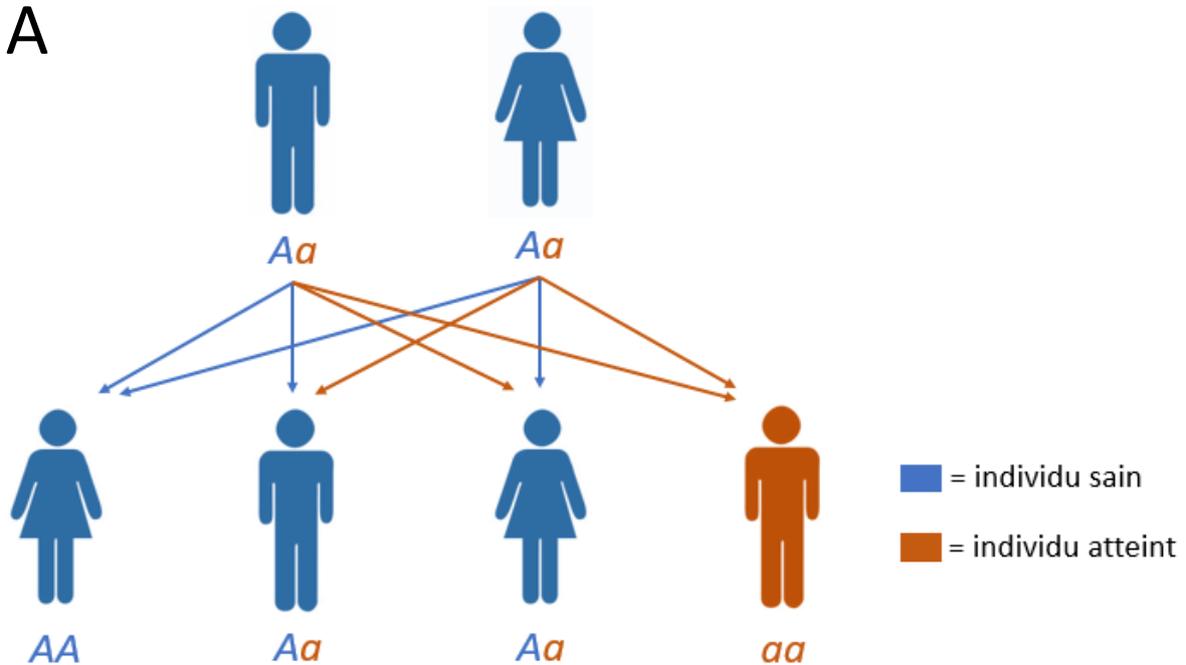
118. Sano S, Nakamura A, Matsubara K, Nagasaki K, Fukami M, Kagami M, et al. (Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I. *J Endocr Soc.* 1 janv 2018;2(1):9-23.
119. Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Garin I, Arroyo J, Bernal-Chico A, Goñi F, et al. New mechanisms involved in paternal 20q disomy associated with pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* déc 2010;163(6):953-62.
120. Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, Martinez-Indart L, Perez de Nanclares G, Castaño L, et al. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2013;98(5):E996-1006.
121. Maupetit-Méhouas S, Mariot V, Reynès C, Bertrand G, Feillet F, Carel J-C, et al. Quantification of the methylation at the GNAS locus identifies subtypes of sporadic pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Med Genet.* janv 2011;48(1):55-63.
122. Maupetit-Méhouas S, Azzi S, Steunou V, Sakakini N, Silve C, Reynes C, et al. Simultaneous hyper- and hypomethylation at imprinted loci in a subset of patients with GNAS epimutations underlies a complex and different mechanism of multilocus methylation defect in pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Med Genet.* août 2013;34(8):1172-80.
123. Molinaro A, Tiosano D, Takatani R, Chrysis D, Russell W, Koscielniak N, et al. TSH elevations as the first laboratory evidence for pseudohypoparathyroidism type Ib (PHP-Ib). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2015;30(5):906-12.
124. Jin HY, Lee BH, Choi J-H, Kim G-H, Kim J-K, Lee JH, et al. Clinical characterization and identification of two novel mutations of the GNAS gene in patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2011;75(2):207-13.
125. Han SR, Lee YA, Shin C-H, Yang S-W, Lim BC, Cho T-J, et al. Clinical and Molecular Characteristics of GNAS Inactivation Disorders Observed in 18 Korean Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* févr 2021;129(2):118-25.
126. Chu X, Zhu Y, Wang O, Nie M, Quan T, Xue Y, et al. Clinical and genetic characteristics of Pseudohypoparathyroidism in the Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):285-94.
127. Cho SY, Yoon YA, Ki C-S, Huh HJ, Yoo H-W, Lee BH, et al. Clinical characterization and molecular classification of 12 Korean patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* oct 2013;121(9):539-45.
128. De Sanctis L, Giachero F, Mantovani G, Weber G, Salerno M, Baroncelli G, et al. Genetic and epigenetic alterations in the GNAS locus and clinical consequences in Pseudohypoparathyroidism: Italian common healthcare pathways adoption. *Ital J Pediatr.* 21 nov 2016;42(1):101.

129. Mariot V, Maupetit-Méhouas S, Sinding C, Kottler M-L, Linglart A. A maternal epimutation of GNAS leads to Albright osteodystrophy and parathyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2008;93(3):661-5.
130. Fernandez-Rebollo E, García-Cuartero B, Garin I, Largo C, Martínez F, Garcia-Lacalle C, et al. Intragenic GNAS deletion involving exon A/B in pseudohypoparathyroidism type 1A resulting in an apparent loss of exon A/B methylation: potential for misdiagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):765-71.

# Annexes

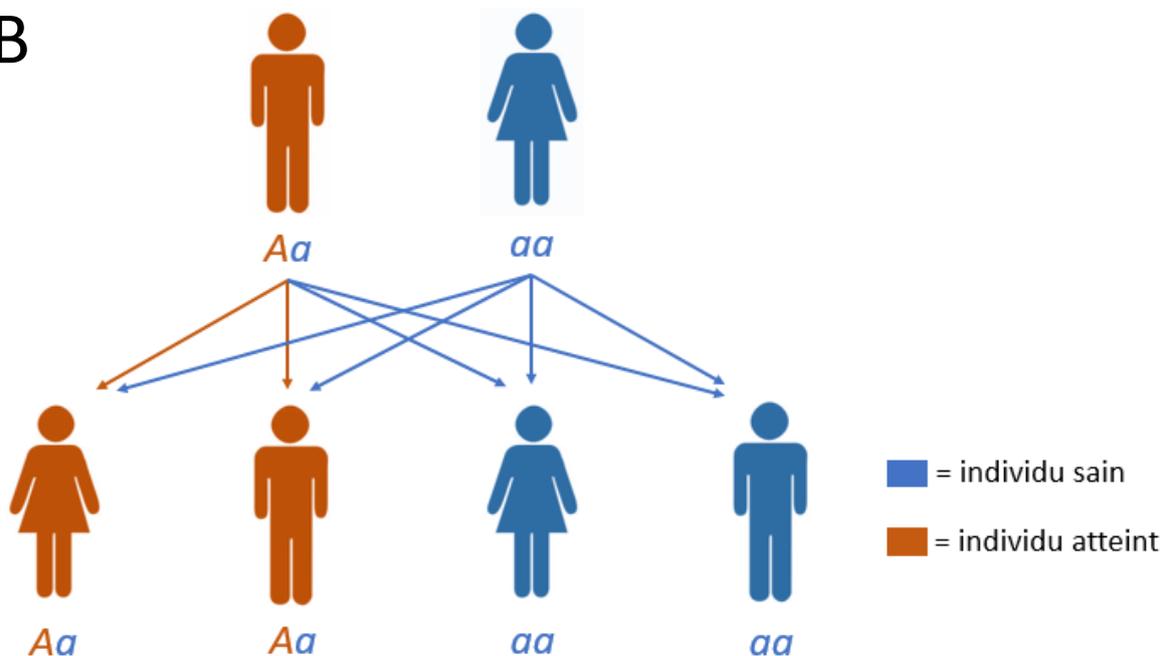
## I. Annexe 1 – Transmission génétique

A



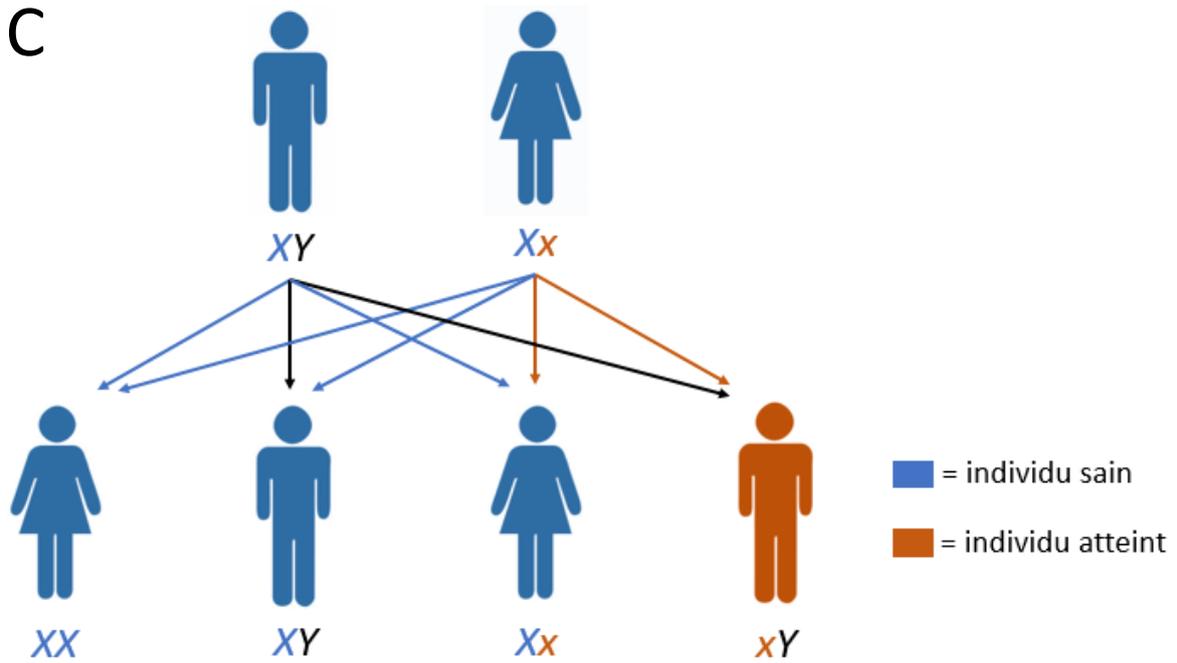
**Annexe 1A. Transmission autosomique récessive.** On note A l'allèle dominant et a l'allèle récessif. À l'aide de ce graphique, on observe que pour une maladie autosomique récessive pour laquelle les deux parents sont hétérozygotes (couple à risque), ils auront un risque de 1/4 d'avoir un enfant atteint.

B



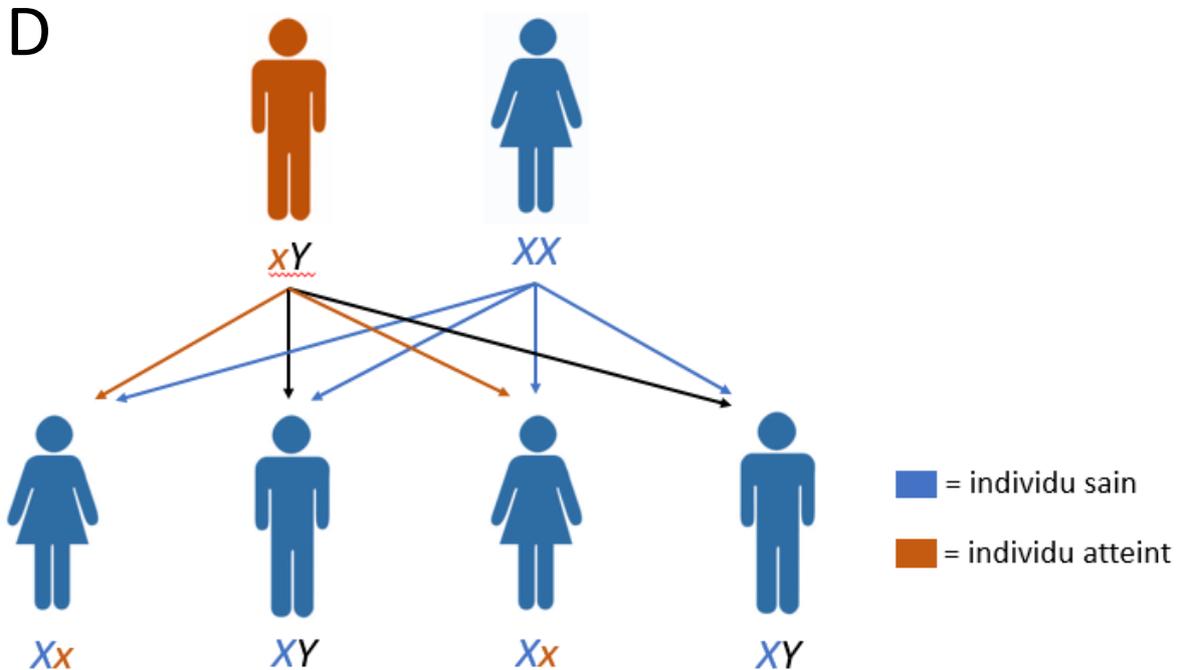
**Annexe 1B. Transmission autosomique dominante.** On note A l'allèle dominant et a l'allèle récessif. À l'aide de ce graphique, on observe que, pour une maladie autosomique dominante, pour laquelle l'un des deux parents est hétérozygote, et donc, atteint, le couple aura un risque de 1/2 d'avoir un enfant atteint.

C



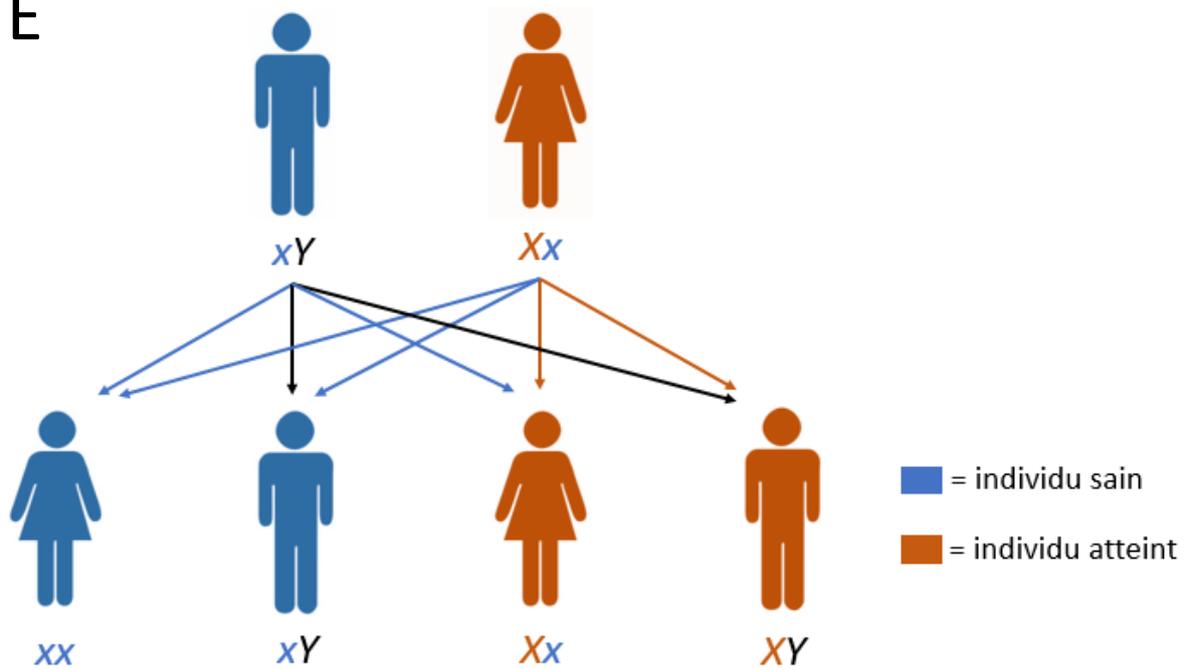
**Annexe 1C. Transmission liée à l'X récessive maternelle.** On note A l'allèle dominant et a l'allèle récessif. À l'aide de ce graphique, on observe que, pour une maladie liée à l'X récessive pour laquelle la mère est hétérozygote (couple à risque), le couple n'aura aucune fille atteinte. Cependant, si l'enfant attendu est une fille, le couple aura un risque de 1/2 que celle-ci soit porteuse. Si l'enfant attendu est un garçon, le couple aura un risque de 1/2 que celui-ci soit atteint.

D



**Annexe 1D. Transmission liée à l'X récessive paternelle.** On note A l'allèle dominant et a l'allèle récessif. À l'aide de ce graphique, on observe que, pour une maladie liée à l'X récessive pour laquelle le père est atteint, le couple n'aura aucun risque d'avoir un enfant atteint. Cependant, leurs filles seront obligatoirement porteuses de l'allèle transmettant la maladie et pourront, elles, avoir des garçons atteints.

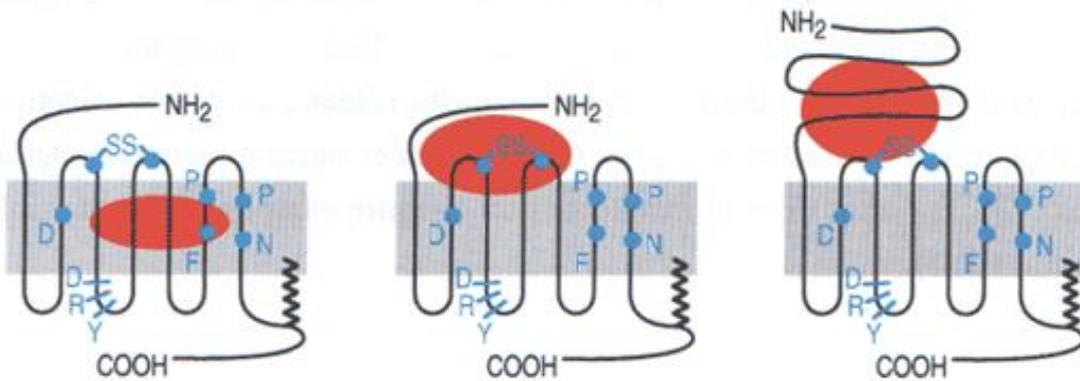
E



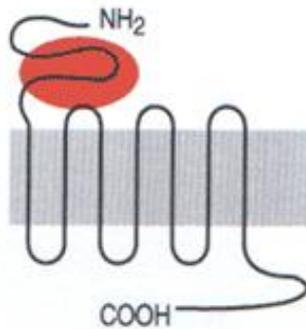
**Annexe 1E. Transmission liée à l’X dominante.** On note A l’allèle dominant et a l’allèle récessif. À l’aide de ce graphique, on observe que, pour une maladie liée à l’X dominante pour laquelle l’un des deux parents est hétérozygote, et donc, atteint, le couple aura un risque de 1/2 d’avoir un enfant atteint.

## II. Annexe 2 – Les différentes familles de RCPG

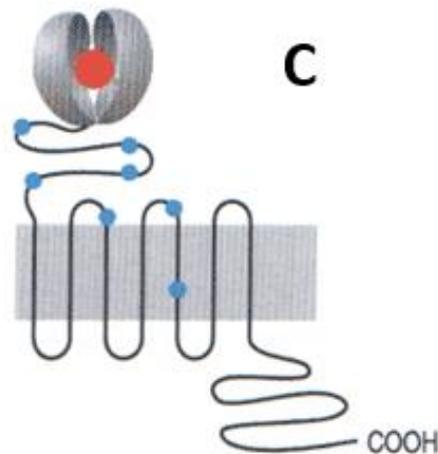
### A



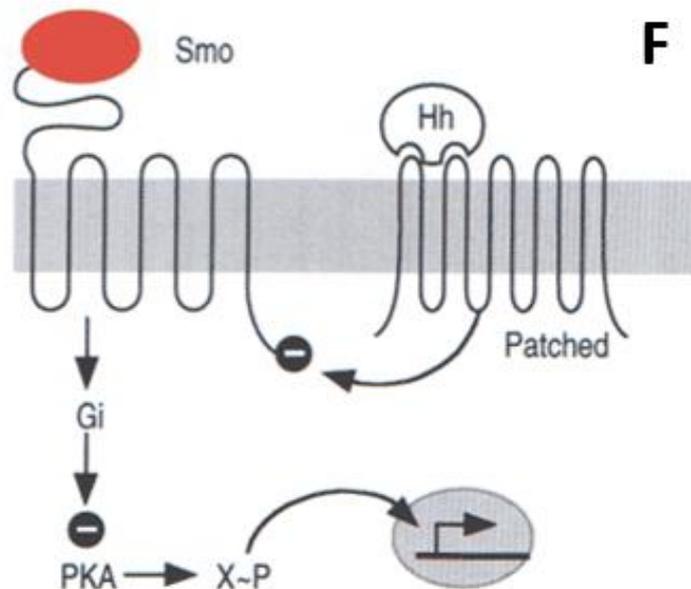
### B



### C



### F



**Annexe 2. Les 4 familles de récepteurs couplés aux protéines G présentent chez les vertébrés.** En rouge, le lieu de fixation du ligand sur son récepteur. Pour la famille A, les points bleus représentent l'aspartate (D) du domaine transmembranaire II, la séquence DRY, deux cystéines formant un pont disulfure (S-S) et des acides aminés hydrophobes (P, F, N) dans les domaines VI et VII qui sont importants pour l'activation. Pour la famille C, les points bleus représentent des cystéines très conservées. - D'après Sarret P., 2010, Thèse de doctorat en Sciences biologiques fondamentales et appliquées.

### III. Annexe 3 – Tableau des patients inclus dans cette méta-analyse

Publications	Takata ni et al. 2016													
Patients	1/II-2	2/II-2	3/II-1	6/II-3	7/III-1	11/II-2	14/II-1	16/II-1	18/II-3	19/II-1	22/III-1	23/II-1	25/II-1	26/II-1
Sexe	F	F	M	M	F	F	M	F	F	M	M	M	F	F
Âge au diagnostic	3	12	7,8	8	28	10	7	9	15	13	10	12	4,3	11
TSH	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	+	-	ND	ND
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													
Retard statural	ND													
Ossifications ectopiques	ND													
Nesp55	93	+	+	101	98	+	89	97	95	+	100	91	102	100
NespAS	3	-	-	3	7	-	3	3	0	+/-	5	8	4	3
XLas	3	-	-	7	19	-	3	1	10	+/-	12	5	41	3
A/B	0	-	-	0	7	-	0	0	0	-	0	1	1	1
Profil de méthylation	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	4	2	2	3
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Takata ni et al. 2016													
Patients	28/II-1	33/II-1	37/II-1	41/II-1	45/II-1	49/II-1	50/II-1	50/II-2	52/II-1	53/II-1	55/II-1	60/II-1	64/IV-1	66/II-1
Sexe	F	F	M	F	F	M	M	M	F	F	M	F	F	F
Âge au diagnostic	12,3	12,4	20,4	7	13	ND	3	5	7,7	5,5	5	6,8	26	ND
TSH	+	+	ND	ND	ND	-	-	-	-	+	+	ND	ND	ND
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													

Retard statural	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ossifications ectopiques	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Nesp55	108	+	+	94	100	100	+	93	97	92	105	+	86	105
NespAS	5	+/-	-	0	2	1	-	3	5	3	4	-	5	6
XLas	10	-	-	0	21	3	-	7	3	11	5	-	13	7
A/B	1	-	-	0	1	0	-	0	0	1	0	-	0	1
Profil de méthylation	2	4	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Publications	Takata ni et al. 2016													
Patients	67/III-1	72/II-2	78/III.3	78/II-1	81/II-1	82/II-1	83/II-1	84/II-1	85/II-1	87/II-1	88/II-1	90/II-1	117/II-1	118/II-2
Sexe	M	F	F	F	F	M	F	M	M	M	F	F	F	M
Âge au diagnostic	ND	30	ND	12	ND	13	16,6	ND	16	11,7	26	10	3	ND
TSH	ND	+	ND	+	-	ND	-	ND	ND	ND	-	+	+	-
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													
Retard statural	ND													
Ossifications ectopiques	ND													
Nesp55	89	102	+/-	92	101	93	76	108	88	97	95	104	99	+
NespAS	7	0	-	3	10	4	36	11	18	4	6	3	5	-
XLas	3	28	-	4	30	4	26	19	17	8	36	4	3	-
A/B	1	0	-	1	0	4	15	11	8	0	4	0	0	-
Profil de méthylation	2	3	4	2	3	2	5	6	6	2	3	2	2	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+

S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	del Nesp55 /NespAS	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND						

Publications	Takata ni et al. 2016													
Patients	130/II-1	132/II-1	135/II-1	136/II-1	140/III-1	144/II-1	146/II-1	148/II-1	149/II-1	150/II-1	151/II-1	153/II-1	156/II-1	157/II-1
Sexe	M	M	F	F	M	F	F	F	F	M	F	F	F	F
Âge au diagnostic	3	9,5	22,5	ND	14,3	10,3	17	3	28	6	12	5,1	24	2,9
TSH	+	+	-	ND	-	-	+	+	+	-	ND	-	-	-
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													
Retard statural	ND													
Ossifications ectopiques	ND													
Nesp55	89 +/-	93	+	85	100	109	100	109	87	100	103	91	103	
NespAS	0 +/-	0	-	24	17	5	3	4	17	4	8	13	3	
XLas	8	-	5	-	44	35	5	4	4	47	4	8	47	3
A/B	0	-	0	-	20	14	0	0	0	11	0	0	11	0
Profil de méthylation	2	4	2	2	6	6	2	2	2	6	2	2	6	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Takata ni et al. 2016	Takata ni et al. 2015												
Patients	162/II-1	168/II-1	170/II-1	171/II-1	P3	P7	P8	P9	P13	P18	P20	P21	P23	P24
Sexe	F	M	M	F	M	M	M	F	F	M	M	F	F	F
Âge au diagnostic	8	20	14	15	14	6	3	9	6	12	11	12	8	35
TSH	ND	+	ND	-	-	+	-	-	-	-	ND	-	+	-

AHO	ND	ND	ND	ND	-	±	±	±	-	-	-	+	+	±
Faciès rond	ND	ND	ND	ND	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Obésité	ND	ND	ND	ND	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+
Déficit intellectuel/Retard mental	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Brachydactylie	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retard statural	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	96	99	96	92	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NespAS	0	0	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XLas	0	3	0	14	±	-	±	±	±	-	-	-	-	±
A/B	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Profil de méthylation	2	2	2	2	3	2	3	3	3	2	2	2	2	3
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Takata ni et al. 2015	Colson et al. 2019												
Patients	P25	P27	P29	P32	P40	P44	P46	P52	P54	P55	P56	P57	P58	1
Sexe	M	F	M	M	F	F	M	M	M	M	M	F	M	F
Âge au diagnostic	8	12	15	9	9	7	4	6	13	4	10	5	25	36
TSH	+	ND	-	-	-	+	-	-	ND	+	ND	+	-	-
AHO	±	+	-	-	-	±	-	-	-	-	ND	±	-	±
Faciès rond	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	ND	+	-	-
Obésité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	+
Brachydactylie	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-
Retard statural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-
Nesp55	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	97
NespAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
XLas	-	-	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	0
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Profil de méthylation	2	2	2	2	2	2	2	3	2	3	2	2	2	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
S inconnu	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND														

Publications	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019	Colson et al. 2019				
Patients	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sexe	M	M	F	F	M	M	M	F	M	M	M	F	M	M
Âge au diagnostic	44	11	28	10	14	7	51	35	15	15	7	4	14	13
TSH	+	ND	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	ND
AHO	-	ND	+	-	-	-	-	+	+	-	±	+	-	-
Faciès rond	-	ND	+	-	-	-	-	+	ND	-	-	+	-	-
Obésité	-	ND	+	-	-	-	-	-	ND	-	+	+	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	ND	+	-	-	-	-	+	ND	-	-	+	-	-
Brachydactylie	-	ND	+	-	-	-	-	+	ND	-	-	-	-	-
Retard statural	-	ND	+	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	ND	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-
Nesp55	91	101	97	98	95	91	90	97	97	85	88	92	86	112
NespAS	0	0	3,3	3	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0
XLas	0	1	1,6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profil de méthylation	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	1 UPD avec LOH entre 20p13 et 20q13. 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Publications	Colson et al. 2019													
Patients	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Sexe	F	M	F	F	M	M	F	M	F	F	M	F	F	M
Âge au diagnostic	3	19	9	51	40	42	2	52	10	18	42	23	0,33	18
TSH	-	-	ND	-	ND	-	-	ND	+	-	-	-	+	ND
AHO	+	±	ND	+	+	±	+	ND	±	+	-	ND	-	ND
Faciès rond	-	-	ND	+	+	-	+	ND	-	-	-	ND	-	ND
Obésité	+	-	ND	-	-	-	-	ND	+	+	-	ND	-	ND
Déficit intellectuel/Retard mental	-	+	ND	-	-	+	+	ND	-	+	-	ND	-	ND
Brachydactylie	+	-	ND	+	+	-	-	ND	-	-	-	ND	-	ND
Retard statural	-	-	ND	-	-	-	-	ND	-	-	-	ND	-	ND
Ossifications ectopiques	-	-	ND	-	-	-	-	ND	-	-	-	ND	-	ND
Nesp55	96	104	103	90	103	90	108	94	86	91	86	99	87	85
NespAS	4	2	2	3	1,7	0	1	1	0	11	0	0	1,6	12
XLas	1	1	1,8	2	2,6	3	3	4	4	5	11	11	13	17
A/B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	10	2	0	7
Profil de méthylation	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	2	2	3
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Colson et al. 2019	Sano et al. 2018												
Patients	30	31	32	33	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Sexe	F	F	M	M	F	M	M	M	M	F	M	F	M	M
Âge au diagnostic	15	8	12	16	11,1	11,1	5,4	8	9,2	9,3	14,5	9,8	11,4	1
TSH	+	+	-	ND	-	-	-	+	-	+	+	ND	+	-
AHO	±	+	±	ND	+	+	+	+	±	-	-	-	-	+
Faciès rond	+	+	+	ND	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Obésité	-	-	-	ND	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	ND	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Brachydactylie	-	+	-	ND	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Retard statural	-	-	-	ND	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	+	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	96	93	104	78	ND broad									

NespAS	0	7	0	2	ND broad									
XLas	20	25	26	44	ND broad									
A/B	0	0	0	0	ND broad									
Profil de méthylation	3	3	3	8	ND broad									
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	PHP1a	PHP1a	PHP1a	PHP1a	PHP1b	PHP1b	PHP1b	PHP1b	PHP1b	PHP1a
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Publications	Sano et al. 2018														
Patients	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	
Sexe	F	F	M	F	F	F	F	M	F	F	M	M	F	F	
Âge au diagnostic	8,8	13	6	0,5	7,2	3,3	5,6	9	35	9,1	42	16	13	46	
TSH	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	
AHO	-	±	-	+	+	+	±	±	-	-	-	-	-	±	
Faciès rond	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	
Obésité	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Déficit intellectuel/Ret ard mental	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Brachydactylie	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Retard statural	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nesp55	ND broad	+/-	+/-	+/-											
NespAS	ND broad	+/-	+/-	+/-											
XLas	ND broad	+/-	+/-	+/-											
A/B	ND broad	-	-	-											
Profil de méthylation	ND broad	1	1	1											
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Index	Fratrie	Mère
Diagnostic clinique	PHP1b	PHP1b	PHP1b	PHP1a	PHP1a	PHP1a	PHP1b	PHP1b							

Résistances hormonales autres	ND													
-------------------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Publications	Sano et al. 2018													
Patients	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
Sexe	F	F	M	M	F	M	F	F	M	M	F	F	M	M
Âge au diagnostic	35	5,2	13,9	13,7	10,5	8,9	39	51	25	43	3	44	15	12
TSH	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
AHO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-
Faciès rond	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Obésité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Brachydactylie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retard statural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
NespAS	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
XLas	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Profil de méthylation		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
F del 3kb STX16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations Diagnostic clinique	Index	Enfant	Index	Index	Fratrie	Fratrie	Mère	Index	Enfant	Index	Index	Mère	Index	Fratrie
Résistances hormonales autres	PHP1b	PHP1a	PHP1b	PHP1b	PHP1b									
	ND													

Publications	Sano et al. 2018	Sano et al. 2018	Sano et al. 2018	Elli et al. 2014										
Patients	67	68	69	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sexe	F	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	F	F	M
Âge au diagnostic	25	5	5	15	19	14	29	10	9	15	7	3	8	12
TSH	+	-	-	-	-	+	ND	-	+	-	+	+	+	+
AHO	-	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Faciès rond	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
Obésité	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-
Brachydactylie	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Retard statural	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	
Nesp55	+/-	+/-	+/-	83,6	84,6	53,7	36,5	83,7	76,1	62	55,9	77,1	79,3	83,7	
NespAS	+/-	+/-	+/-	5,3	34,4	56,3	42	6,4	7,8	9,9	21,9	7,9	5,7	4,1	
XLas	+/-	+/-	+/-	6,8	28,6	37	41,5	17,7	7,2	16,3	15,6	13,9	7,9	5,2	
A/B	-	-	-	6,9	2	2,3	2,1	4	7,7	25	19,6	6,6	13,7	6,9	
Profil de méthylation		1	1	1	2	9	1	1	3	2	10	5	2	7	2
F del 3kb STX16	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20q)pat	-	-	-	ND	ND	-	-	ND							
S UPD(20)pat	-	-	-	ND	ND	-	-	ND							
S inconnu	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Informations	Index	Enfant	Enfant	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diagnostic clinique	PHP1b	PHP1b	PHP1b	PHP1a											
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

Publications	Elli et al. 2014														
Patients	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
Sexe	F	F	M	F	F	M	F	M	M	M	F	F	F	M	
Âge au diagnostic	12	29	37	7	39	12	5	9	5	49	45	10	5	2	
TSH	+	-	ND	-	-	-	-	ND	+	+	-	-	+	+	
AHO	+	+	+	±	-	±	-	±	-	-	-	-	±	-	
Faciès rond	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Obésité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Déficit intellectuel/Retard mental	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
Brachydactylie	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Retard statural	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ossifications ectopiques	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nesp55	75,7	78,9	79,3	79,3	82	80,5	55	85,4	47,4	87,6	41,8	79,4	75,4	88,1	
NespAS	7,8	6,1	8,6	18	6,5	12,2	22,1	5,7	42,5	14	36,3	9,5	15,4	17,2	
XLas	6,6	6,1	9,9	18,5	7,6	17,1	23,6	6,4	42,9	7,1	43,5	10,7	20,3	7,6	
A/B	5,4	5,5	5,5	16	29,3	1,6	23,1	2,3	25,2	2,2	5,6	14,7	38,1	1,5	
Profil de méthylation		2	2	2	6	7	3	5	2	1	2	1	7	6	11
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20q)pat	ND	-	ND	-	ND	ND	ND								
S UPD(20)pat	ND	-	ND	-	ND	ND	ND								
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	

S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	PHP1a	PHP1a	PHP1a	PHP1a	PHP1b										
Résistances hormonales autres	ND														

Publications	Elli et al. 2014													
Patients	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Sexe	F	M	F	M	F	M	F	M	M	M	F	M	M	F
Âge au diagnostic	14	24	25	16	33	26	5	32	18	13	26	26	3	20
TSH	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
AHO	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±
Faciès rond	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Obésité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brachydactylie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retard statural	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	57,9	88,6	53,9	80,3	45,2	82	80,5	83,3	80,3	40	57	69,1	84,6	89,1
NespAS	16,8	5,3	26	7,2	37,8	7,1	7,2	9,6	7	36,9	18,2	15,4	6	5
XLas	31,6	10,5	30,1	8,4	41,8	8,5	8,7	6,7	7,9	38,1	21,2	6,6	7,2	4,6
A/B	16,8	2,3	6,9	6,4	2,8	1,8	4,9	12,4	1,9	1,7	14,2	6,7	33	1,3
Profil de méthylation	5	2	8	2	1	2	2	7	2	1	5	12	7	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND	ND	ND	ND	-	ND								
S UPD(20)pat	ND	ND	ND	ND	-	ND								
S inconnu	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	PHP1b													
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Elli et al. 2014													
Patients	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
Sexe	F	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	F	M	M
Âge au diagnostic	4	13	12	27	9	15	16	38	38	22	42	13	22	11
TSH	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-
AHO	±	±	±	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Faciès rond	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Obésité	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brachydactylie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retard statural	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	77	88,6	68	68,5	36,1	50,4	91,8	41,1	79,7	87,9	85,5	59,4	76,8	41,1
NespAS	6	4,4	16,7	22,6	36,1	22,6	5,1	38,2	9,6	13,2	9,1	16,3	8	34,3
XLas	8,2	15,8	19,4	18,2	41,2	26,9	27,2	47,2	19	18,6	10,1	14,5	7,6	39,5
A/B	9	2,8	16,5	14,8	1,4	11,8	3,9	1,6	28,6	34,6	15,6	7,4	2,8	5,5
Profil de méthylation	7	3	5	5	1	5	3	1	13	6	13	5	2	1
F del 3kb STX16	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	-
S UPD(20)pat	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	-
S inconnu	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	PHP1b													
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Elli et al. 2014	Fernandez-Rebollo et al. 2010	Fernandez-Rebollo et al. 2010	Jin et al. 2011	Jin et al. 2011									
Patients	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	4	8	7	8
Sexe	F	M	F	F	F	F	F	F	F	M	M	F	F	M
Âge au diagnostic	9	2	17	4	41	13	41	13	29	12	46	31	7,75	8,17
TSH	-	-	-	+	+	ND	-	+	ND	-	-	-	-	+
AHO	-	-	±	±	-	-	-	+	-	-	±	-	ND	ND
Faciès rond	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND
Obésité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ND	ND
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	ND	ND
Brachydactylie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND
Retard statural	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	ND	ND
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND
Nesp55	81,4	82,8	81,5	82,5	37,8	70,5	78,5	78,4	42,4	69,9	+	+	+	+
NespAS	6,9	6,3	7	6,7	35,9	14,4	12,8	9,3	34,1	16,8	-	-	-	-
XLas	7,5	6,9	7,8	7,6	40,5	16	17,2	10,8	40,1	20,8	-	±	-	-
A/B	1,5	1,2	14,3	1	5,5	6	5,5	5,8	5,5	5,8	-	-	-	-
Profil de méthylation	2	2	7	2	1	8	9	2	1	14	2	3	2	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

S UPD(20q)pat	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	+	-	-	+
S UPD(20)pat	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	UPD(20q)pat partielle		-	-
Diagnostic clinique	PHP1 b	-	-	-	-									
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND										

Publications	Jin et al. 2011	Maupetit-Méhous et al. 2011												
Patients	9	10	11	12	13	PHP1	PHP2	PHP3	PHP5	PHP6	PHP7	PHP8	PHP9	PHP10
Sexe	F	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	F	F
Âge au diagnostic	7	7,92	14,83	13,5	10,58	9	15,3	14,2	14,5	11	7	7	8	26
TSH	+	-	-	-	-	-	-	ND	+	-	-	-	+	+
AHO	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	±	-
Faciès rond	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Obésité	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brachydactylie	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retard statural	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Nesp55	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	±GOM	±GOM	±GOM	±GOM	+	+
NespAS	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	±	±	±	±	-	-
XLas	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	±	±	±	±	+/-	+/-
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Profil de méthylation	2	2	2	1	1	1	1	1	14	14	14	14	3	3
F del 3kb STX16	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S inconnu	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Publications	Maupetit-Méhous 2021	Han et al. 2021													
--------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

	s et al. 2011														
Patients	PHP11	PHP12	PHP13	PHP14	PHP15	PHP16	PHP17	PHP18	PHP19		11	12	13	14	15
Sexe	F	F	M	M	M	F	M	M	M		M	F	M	F	M
Âge au diagnostic	16	26	14	7	16	10,5	11	10,4	13		14,3 3	7,5	10,2 5	12	10,8 3
TSH	+	-	-	-	-	-	+	-	-		+	+	ND	+	-
AHO	-	±	-	-	-	±	±	-	-		-	-	-	-	-
Faciès rond	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Obésité	-	-	-	-	-	+	-	-	-		-	-	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Brachydactylie	-	+	-	-	-	-	+	-	-		-	-	-	-	-
Retard statural	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Nesp55	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+/-	+	+/-	+/-	+
NespAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-		+/-	-	+/-	+/-	-
XLas	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-		+/-	-	+/-	+/-	-
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Profil de méthylation	3	2	2	2	2	2	2	2	2		1	2	1	1	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	+	+	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-		+	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND		-	-	-	-	-								
S UPD(20)pat	ND		-	-	-	-	-								
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+		-	+	-	-	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND		ND	ND	ND	ND	ND								

Publications	Han et al. 2021	Maupe tit-Méhou as et al. 2013												
Patients	16	PHP1	PHP2	PHP3	PHP4	PHP5	PHP6	PHP7	PHP8	PHP9	PHP10	PHP11	PHP12	PHP13
Sexe	F	ND												
Âge au diagnostic	4,83	ND												
TSH	-	ND												
AHO	-	ND												
Faciès rond	-	ND												
Obésité	-	ND												
Déficit intellectuel/Retard mental	-	ND												
Brachydactylie	-	ND												
Retard statural	-	ND												
Ossifications ectopiques	-	ND												
Nesp55	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

NespAS	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
XLas	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Profil de méthylation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
F del 3kb STX16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Maupe tit-Méhou as et al. 2013													
Patients	PHP14	PHP15	PHP16	PHP17	PHP18	PHP19	PHP20	PHP21	PHP22	PHP23	PHP24	PHP25	PHP26	PHP27
Sexe	ND	F	ND	ND										
Âge au diagnostic	ND													
TSH	ND													
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													
Retard statural	ND													
Ossifications ectopiques	ND													
Nesp55	+/-	+/-	+/-	+/-	ND broad									
NespAS	+/-	+/-	+/-	+/-	ND broad									
XLas	+/-	+/-	+/-	+/-	ND broad									
A/B	-	-	-	-	ND broad									
Profil de méthylation	1	1	1	1	ND broad									
F del 3kb STX16	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales	ND													
autres														

Publications	Maupe tit-Méhou as et al. 2013													
Patients	PHP28	PHP29	PHP30	PHP31	PHP32	PHP33	PHP34	PHP35	PHP36	PHP37	PHP38	PHP39	PHP40	PHP41
Sexe	ND													
Âge au diagnostic	ND													
TSH	ND													
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													
Retard statural	ND													
Ossifications ectopiques	ND													
Nesp55	ND													
NespAS	broad													
XLas	ND													
A/B	broad													
Profil de méthylation	ND													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations						UPD(20q)pat en mosaïque								
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales	ND													
autres														

Publications	Maupe tit-Méhou as et al. 2013													
Patients	PHP42	PHP43	PHP44	PHP45	PHP46	PHP47	PHP48	PHP49	PHP50	PHP51	PHP52	PHP53	PHP54	PHP55
Sexe	ND	ND	ND	ND	ND	M	ND	M	M	ND	ND	ND	ND	ND
Âge au diagnostic	ND													

TSH	ND													
AHO	ND													
Faciès rond	ND													
Obésité	ND													
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	ND													
Retard statural	ND													
Ossifications ectopiques	ND													
Nesp55	ND													
	broad													
NespAS	ND													
	broad													
XLas	ND													
	broad													
A/B	ND													
	broad													
Profil de méthylation	ND													
	broad													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Maupet it-Méhouas et al. 2013	Molinaro et al. 2015	Chu et al. 2018	Chu et al. 2018										
Patients	PHP56	PHP57	PHP58	PHP59	PHP60	PHP61	PHP62	PHP63	130/II-1	148/II-1	149/II-1	147/II-1	1	2
Sexe	ND	M	F	F	M	ND	ND							
Âge au diagnostic	ND	3,5	3	28	23	10,7	10,7							
TSH	ND	+ biais recrutement	+ biais recrutement	+ biais recrutement	+ biais recrutement	6/13	6/13							
AHO	ND	-	+	-	-	2/21	2/21							
Faciès rond	ND	-	-	-	-	9/21	9/21							
Obésité	ND	-	+	-	-	5/21	5/21							
Déficit intellectuel/Retard mental	ND	-	+	-	-	ND	ND							
Brachydactylie	ND	-	-	-	-	3/21	3/21							
Retard statural	ND	-	-	-	-	5/21	5/21							
Ossifications ectopiques	ND	-	-	-	-	-	-							
Nesp55	ND	+	+	+	+/-	+/-	+/-							
	broad	-	-	-	+/-	+/-	+/-							
NespAS	ND	-	-	-	+/-	+/-	+/-							
	broad	-	-	-	+/-	+/-	+/-							
XLas	ND	-	-	-	+/-	+/-	+/-							
	broad	-	-	-	+/-	+/-	+/-							

A/B Profil de méthylation	ND broad ND broad	-	-	-	-	-	-	-	-								
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND								

Publications	Chu et al. 2018													
Patients	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sexe	ND													
Âge au diagnostic	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7
TSH	6/13	6/13	6/13	ND	6/13	6/13	6/13							
AHO	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21
Faciès rond	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21
Obésité	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21
Déficit intellectuel/Re tard mental	ND													
Brachydactylie	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21
Retard statural	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
NespAS	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
XLas	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
A/B Profil de méthylation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
F del 3kb STX16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Résistances hormonales autres	ND													
Publications	Chu et al. 2018													
Patients	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Sexe	ND	ND	ND	ND	ND	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Âge au diagnostic	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TSH	6/13	6/13	6/13	6/13	6/13	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43
AHO	2/21	2/21	2/21	2/21	2/21	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Faciès rond	9/21	9/21	9/21	9/21	9/21	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73
Obésité	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	3/21	3/21	3/21	3/21	3/21	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73
Retard statural	5/21	5/21	5/21	5/21	5/21	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73
Nesp55	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	ND broad								
NespAS	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	ND broad								
XLas	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	ND broad								
A/B	-	-	-	-	-	ND broad								
Profil de méthylation	1	1	1	1	1	ND broad								
F del 3kb STX16	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	ND								
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	ND								
S inconnu	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Chu et al. 2018													
Patients	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
Sexe	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Âge au diagnostic	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TSH	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43
AHO	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Faciès rond	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73
Obésité	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73
Retard statural	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73

Ossifications ectopiques	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73
Nesp55	ND													
NespAS	broad													
XLas	ND													
A/B	broad													
Profil de méthylation	ND													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND													
S UPD(20)pat	ND													
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Chu et al. 2018													
Patients	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58
Sexe	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Âge au diagnostic	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TSH	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	ND								
AHO	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Facies rond	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73
Obésité	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73
Retard statural	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Ossifications ectopiques	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73
Nesp55	ND													
NespAS	broad													
XLas	ND													
A/B	broad													
Profil de méthylation	ND													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND													
S UPD(20)pat	ND													
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Chu et al. 2018													
Patients	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
Sexe	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Âge au diagnostic	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TSH	ND													
AHO	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Faciès rond	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73
Obésité	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73
Retard statural	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Ossifications ectopiques	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73
Nesp55	ND													
NespAS	broad													
XLas	ND													
A/B	broad													
Profil de méthylation	ND													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND													
S UPD(20)pat	ND													
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Chu et al. 2018													
Patients	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
Sexe	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Âge au diagnostic	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TSH	ND	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43						
AHO	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73

Faciès rond	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73
Obésité	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73
Déficit intellectuel/Retard mental	ND													
Brachydactylie	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73
Retard statural	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73
Ossifications ectopiques	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73
Nesp55	ND													
NespAS	broad													
XLas	ND													
A/B	broad													
Profil de méthylation	ND													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND													
S UPD(20)pat	ND													
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND													

Publications	Chu et al. 2018	De Sanctis et al. 2016												
Patients	87	88	89	90	91	92	93	94	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Sexe	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F
Âge au diagnostic	10	10	10	10	10	10	10	10	6,9	11,43	7,5	65	5,2	9,95
TSH	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	19/43	+	-	-	-	+	-
AHO	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	+	+	-	+	+	±
Faciès rond	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	48/73	+	+	-	+	+	+
Obésité	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	31/73	-	-	-	+	+	-
Déficit intellectuel/Retard mental	ND	+	+	-	-	+	-							
Brachydactylie	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	21/73	+	-	-	+	-	-
Retard statural	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	15/73	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	1/73	-	-	-	-	-	-
Nesp55	ND	ND	ND	ND	ND	ND								
NespAS	broad	broad	broad	broad	broad	broad								
XLas	ND	ND	ND	ND	ND	ND								
A/B	broad	broad	broad	broad	broad	broad								
Profil de méthylation	ND	ND	ND	ND	ND	ND								
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND	ND	ND	ND											
S UPD(20)pat	ND	ND	ND	ND											
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	rLH/FSH	ND	ND	ND										

Publications	De Sanctis et al. 2016													
Patients	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B19	B20
Sexe	M	F	M	F	M	M	F	F	M	M	M	M	F	F
Âge au diagnostic	15	13,26	12,13	6,55	10,5	37,5	9	0,5	12,76	12,23	12	16	4	4,16
TSH	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
AHO	±	-	-	+	+	+	±	+	±	±	+	+	+	+
Faciès rond	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Obésité	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Brachydactylie	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-
Retard statural	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nesp55	ND													
NespAS	broad													
XLas	ND													
A/B	broad													
Profil de méthylation	ND													
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	ND													
S UPD(20)pat	ND													
S inconnu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	rGHRH	ND	ND										

Publications	De Sanctis et al. 2016	Fernan dez-Rebollo et al. 2013													
Patients	B21	B22	B23	B24	B25	B26	B27	B28	GS0005	GS0011	GS0028	GS0030	GS0031	GS0035	
Sexe	F	F	F	F	F	M	M	F	F	F	F	F	M	F	
Âge au diagnostic	10,09	7,41	5,5	23,5	3,06	29	12,9	19,6	19,4	28,2	29	19,2	38,7	31,2	
TSH	+	-	-	-	+	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	
AHO	±	±	+	+	±	+	-	+	-	ND	-	-	ND	ND	
Faciès rond	+	-	+	-	-	-	-	+	-	ND	-	-	ND	ND	
Obésité	-	-	-	-	-	+	-	+	-	ND	-	-	ND	ND	
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	+	+	-	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	
Brachydactylie	-	+	+	+	+	+	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	
Retard statural	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ND	-	-	ND	ND	
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	
Nesp55	ND broad	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	+					
NespAS	ND broad	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	+/-	-					
XLas	ND broad	+/-	+/-	+/-	-	±	±	-	+/-	-					
A/B	ND broad	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Profil de méthylation	ND broad		1	1	1	2	3	3	2	1	2				
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20q)pat	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20)pat	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S inconnu	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND									

Publications	Fernan dez-Rebollo et al. 2013													
Patients	GS0036	GS0042s	GS0042i	GS0043	GS0044s	GS0044i	GS0046	GS0049s	GS0049i	GS0052s1	GS0052s2	GS0052i	GS0053	GS0060
Sexe	M	F	F	F	M	F	F	F	F	F	M	F	F	F
Âge au diagnostic	ND	24	22,1	8	11,9	23,1	34,4	48,2	38	20,4	21,5	18,5	32,7	26,7
TSH	ND	ND	ND	-	ND	-	-							
AHO	ND	ND	ND	-	ND	-	-							
Faciès rond	ND	ND	ND	-	ND	-	-							
Obésité	ND	ND	ND	-	ND	-	-							
Déficit intellectuel/Retard mental	ND	ND	ND	-	ND	-	-							
Brachydactylie	ND	ND	ND	-	ND	-	-							

Retard statural	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	
Ossifications ectopiques	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	
Nesp55	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	
NespAS	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-	
XLas	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-	
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Profil de méthylation		1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2
F del 3kb STX16	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20q)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S inconnu	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

Publications	Fernan dez-Rebollo et al. 2013	Cho et al. 2013	Cho et al. 2013												
Patients	GS0062	GS0063	GS0064i	GS0065	GS0074	GS0078	GS0079	GS0080	GS0081	GS0082	GS0084	GS0089	5	6	
Sexe	M	F	M	F	M	F	M	F	F	M	F	M	M	M	
Âge au diagnostic	34,7	13,1	9,5	19,7	33,2	23,4	33,3	49,3	35	5,4	5,1	7,8	12,1	11	
TSH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
AHO	-	-	±	-	-	-	-	-	±	-	-	+	ND	ND	
Faciès rond	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	
Obésité	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
Déficit intellectuel/Retard mental	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	ND	ND	
Brachydactylie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	
Retard statural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	ND	ND	
Ossifications ectopiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	
Nesp55	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	
NespAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	-	
XLas	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	±	-	+/-	-	
A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Profil de méthylation		2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2	1	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F del STX16 autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S UPD(20q)pat	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
S UPD(20)pat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

S inconnu	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
S autre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Informations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	del3kb STX16 de novo	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND												

Publications	Cho et al. 2013			
Patients	7	8	9	10
Sexe	M	F	F	M
Âge au diagnostic	12,4	10	12,8	8,3
TSH	-	-	-	-
AHO	ND	ND	ND	ND
Faciès rond	ND	ND	ND	ND
Obésité	-	-	-	-
Déficit intellectuel/Retard mental	ND	ND	ND	ND
Brachydactylie	ND	ND	ND	ND
Retard statural	ND	ND	ND	ND
Ossifications ectopiques	ND	ND	ND	ND
Nesp55	+	+	+	+
NespAS	-	-	-	-
XL $\alpha$ s	-	-	-	-
A/B	-	-	-	-
Profil de méthylation	2	2	2	2
F del 3kb STX16	-	-	-	-
F del STX16 autre	-	-	-	-
F autre	-	-	-	-
F inconnu	-	-	-	-
S UPD(20q)pat	-	-	-	-
S UPD(20)pat	-	-	-	-
S inconnu	+	+	+	+
S autre	-	-	-	-
Informations	-	-	-	-
Diagnostic clinique	-	-	-	-
Résistances hormonales autres	ND	ND	ND	ND

**Annexe 3. Tableau des patients inclus dans cette méta-analyse.** M : homme ; F : femme ; ND : non déterminé ; ND broad : défaut large de méthylation sans plus de précision ; TSH + : résistance à la TSH ou TSH élevée ; AHO + : patients présentant au moins deux signes d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright ; AHO  $\pm$  : patients présentant un seul signe d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright ; profils de méthylation : 1 : LOM A/B isolée ; 2 : LOM A/B, XL $\alpha$ s, NespAS, GOM Nesp55 ; 3 : pLOM XL $\alpha$ s, LOM A/B, NespAS, GOM Nesp55 ; 4 : autres par Southern Blot ; 5 : pLOM XL $\alpha$ s, NespAS, A/B, pGOM Nesp55 ; 6 : pLOM XL $\alpha$ s, NespAS, A/B, GOM Nesp55 ; 7 : pLOM A/B, LOM XLAS, NespAS, GOM Nesp55 ; 8 : pLOM XL $\alpha$ s, LOM A/B, NespAS, pGOM Nesp55 ; 9 : pLOM XL $\alpha$ s, NespAS, LOM A/B, GOM Nesp55 ; 10 : pLOM XL $\alpha$ s, A/B, LOM NespAS, pGOM Nesp55 ; 11 : pLOM NespAS, LOM XL $\alpha$ s, A/B, GOM Nesp55 ; 12 : pLOM NespAS, LOM XL $\alpha$ s, A/B, pGOM Nesp55 ; 13 : pLOM XL $\alpha$ s, A/B, LOM NespAS, GOM Nesp55 ; 14 : pLOM XL $\alpha$ s, NespAS, LOM A/B, pGOM Nesp55 ; F : cas familial ; S : cas sporadique ; rGHRH : résistance à l'hormone de libération de l'hormone de croissance ; rLH/FSH : résistance aux gonadotrophines.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## TITRE

LES PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES DE TYPE IB : ETUDE DE LA DISTRIBUTION DES ANOMALIES GENETIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE

---

## Résumé

La pseudohypoparathyroïdie de type Ib (PHP1b) est une pathologie rare, caractérisée principalement par une résistance à la parathormone (PTH). Elle est causée par des anomalies épigénétiques au niveau des régions de méthylation différentielle (DMR) du locus *GNAS*, qui est soumis à empreinte parentale. Cela va ainsi diminuer la production de la protéine  $G\alpha_s$ . Nous avons effectué une méta-analyse de la littérature et sélectionné 480 patients parmi 15 articles afin d'étudier la distribution des anomalies génétiques entraînant une PHP1b. La sélection des articles et des patients inclus a été primordiale afin d'éviter au maximum tout biais de sélection et biais de répétition de patients. Il a été observé une répartition cas familiaux/cas sporadiques de 26%/74% respectivement. La grande majorité des cas familiaux (95%) possédaient une délétion de 3 kb du gène *STX16* (région de contrôle de l'empreinte du DMR A/B). Seuls 2% possédaient une autre délétion sur le gène *STX16* et 3% n'avaient aucune cause génétique retrouvée. À l'inverse, chez les cas sporadiques, près de 92% n'avaient aucune cause génétique retrouvée. Seuls 7,7% avaient une isodisomie uniparentale paternelle du bras long du chromosome 20 (UPD(20q)pat). Enfin, 1 patient chez les cas sporadiques (0,26%) avait une délétion de 3 kb du gène *STX16 de novo*. Nous avons également pu nous apercevoir, via cette méta-analyse, que les patients possédant une ostéodystrophie héréditaire d'Albright se font diagnostiquer plus tôt que les autres.

---

## TITLE

PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE IB: DISTRIBUTION OF GENETIC ABNORMALITIES AND LITERATURE REVIEW

---

## Summary

Pseudohypoparathyroidism type Ib (PHP1b) is a rare disorder essentially characterized by a resistance to parathyroid hormone (PTH). It is caused by epigenetic abnormalities at the differentially methylated region (DMR) of the *GNAS* locus, which is an imprinted gene. This will lead to a decrease in the protein  $G\alpha_s$ 's production. We did a meta-analysis of the relevant literature and selected 480 patients from 15 articles in order to study the distribution of genetic abnormalities leading to PHP1b. The articles' and patients' selection was paramount to avoid selection bias and patients' repetition bias. We observed a repartition between familial cases and sporadic cases of 26% and 74% respectively. The vast majority of the familial cases (95%) had a 3 kb deletion within the *STX16* gene (the imprinting control region of the A/B DMR). Only 2% had another deletion within *STX16*, and for 3% we didn't find any genetic cause. Unlike in the familial cases, we didn't find any genetic cause for the majority of the sporadic cases (near 92%). Only 7,7% had a paternal uniparental isodisomy of the long arm of chromosome 20 (UPD(20q)pat). Finally, one patient had a *de novo* 3 kb deletion within *STX16*. We also observed, through this meta-analysis, that patients with Albright's hereditary osteodystrophy are diagnosed earlier than the others.

---

## Mots-clés

Pseudohypoparathyroidism ; PHP1B ; Genetic abnormalities ; Albright's hereditary osteodystrophy ; Meta-analysis ; Literature review ; *GNAS* ; PHP.

---

Nom et Prénom de l'auteur : DANGUY Jérémy