

Pseudohypoparathyroïdies : hétérogénéité clinique et moléculaire

Virginie
Vlaeminck-Guillem
Jean-Louis Wémeau

Les pseudohypoparathyroïdies (PHP) correspondent à diverses situations clinico-biologiques caractérisées par la résistance des tissus cibles à la parathormone (PTH). On en distingue plusieurs variétés selon l'existence ou non d'un phénotype dysmorphique et de résistances à d'autres hormones, et selon les réponses des voies de signalisation hormonale à l'apport exogène de PTH. La PHP Ia, qui associe ostéodystrophie d'Albright et résistances hormonales multiples, résulte d'une anomalie du gène *GNAS1* qui code pour la sous-unité α de la protéine G stimulatrice. L'ostéodystrophie d'Albright isolée est appelée pseudopseudohypoparathyroïdie et s'explique aussi par un défaut du gène *GNAS1*. Cette variabilité phénotypique semble liée à une empreinte génomique paternelle. Dans la PHP Ib, caractérisée par la seule résistance à la PTH (sans dysmorphie ni résistance multiple), une anomalie d'un promoteur du gène du récepteur de la PTH est le plus souvent évoquée. Plus rares, les PHP Ic et II seraient liées à un défaut de la transmission du signal en aval de la protéine G.

Parmi les paramètres biologiques qui évaluent l'homéostasie, la calcémie est remarquable du fait de la très faible amplitude de ses variations en situation normale. L'hormone issue des glandes parathyroïdes, la parathormone (PTH), joue un rôle essentiel au sein du système hormonal de régulation calcique. Directement ou indirectement, cette hormone hypercalcémiant intervient en effet sur les trois sites de régulation : l'os (accroissement du remodelage osseux), le rein (stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et de l'activation rénale de la

vitamine D) et le tractus digestif (augmentation de l'absorption intestinale du calcium par l'intermédiaire du métabolite actif dihydroxylé de la vitamine D) [1]. La résistance de ces tissus cibles à l'action de la PTH définit une affection rare, la pseudohypoparathyroïdie (PHP). C'est par sa description en 1942 que Fuller Albright a introduit la notion de résistance hormonale [2]. Ses trois patients, caractérisés par un morphotype particulier (l'ostéodystrophie d'Albright), présentaient une hypocalcémie suggestive d'un déficit en PTH (hypoparathyroïdie), mais celle-ci persistait malgré l'administration

ADRESSES

V. Vlaeminck-Guillem, J.L. Wémeau: Clinique endocrinologique Marc-Linquette, USNA, CHRU de Lille, 6, rue du Professeur-Laguesse, 59037 Lille Cedex, France.

d'extraits parathyroïdiens exogènes. Un déficit primaire de sécrétion a été éliminé par le caractère hypertrophique des glandes parathyroïdes lors de la cervicotomie exploratrice et, secondairement, par la présence de concentrations sériques élevées de PTH endogène. Si ces premiers cas étaient sporadiques, le caractère familial de l'affection est vite apparu, suggérant une anomalie génétique. Cette définition nosologique clinico-biologique, de prime abord restrictive, s'est progressivement enrichie de situations pathologiques variées, associant à des degrés divers les anomalies cliniques (ostéodystrophie) et biologiques (hypocalcémie résistante à la PTH endogène et exogène) [3]. Si le défaut génétique est démontré au moins partiellement pour certaines de ces situations, il n'est que suspecté pour les autres. Le but de cette synthèse est d'illustrer la diversité de ces mécanismes moléculaires à la lumière des données récentes sur le mode d'action de la PTH.

Mode d'action de la PTH

Libérée dans la circulation par les glandes parathyroïdes, la PTH est captée par la membrane cytoplasmique des cellules-cibles. La transmission de ce signal extracellulaire vers le milieu intracellulaire (transduction transmembranaire) nécessite l'activation de plusieurs protéines dont la première est un récepteur spécifique (figure 1).

Le récepteur de la PTH

Le récepteur de la PTH appartient au large groupe des récepteurs à sept domaines transmembranaires [4, 5]. Avec les récepteurs de la sécrétine, de la calcitonine, du glucagon (et des peptides apparentés), du VIP (*vasointestinal peptide*), de la GH-RH (*growth hormone releasing hormone*) et du CRH (*corticotropin releasing hormone*), il forme un sous-groupe (sous-groupe II des récepteurs à sept domaines transmembranaires) caractérisé par une certaine homologie structurale [6], la recon-

naissance du ligand étant assurée par l'extrémité amino-terminale et/ou une partie des domaines transmembranaires. Particularité de ce récepteur, il lie à la fois la PTH et un autre peptide apparenté, la PTHrP (*PTH related peptide*) [4]. Identifiée comme le facteur causal des hypercalcémies humorales malignes (hypersécrétion de PTHrP par certains cancers), la PTHrP a huit acides aminés amino-terminaux sur treize communs avec la PTH. Cette homologie explique la capacité des deux peptides de lier le même récepteur et de la PTHrP de mimer certains des effets de la PTH, à l'origine d'une hypercalcémie manifeste lors des hypersécrétions paranéoplasiques.

Les protéines G

Comme tous les récepteurs à sept domaines transmembranaires [5], le récepteur de la PTH/PTHrP est couplé à des protéines hétérotrimériques, les protéines G [7]. Identifiées et caractérisées dans les années 1970 et 1980, ces protéines appartiennent à la superfamille des protéines liant le GTP et assurent la transmission du signal vers un effecteur intracellulaire. Trois sous-unités constituent les protéines G: la sous-unité α , la plus importante fonctionnellement, et les sous-unités β et γ , étroitement liées et fonctionnant comme une seule unité (figure 2). La nature de la sous-unité α et de l'effecteur contrôlé par la protéine G détermine l'appartenance à l'une des quatre classes décrites [7]: les classes G_s (stimulation de l'adénylate cyclase), G_i (inhibition de l'adénylate cyclase), G_q (activation de la phospholipase C) et G_{12} (peu caractérisée fonctionnellement). L'interaction de la protéine G avec le récepteur couplé au ligand permet à la sous-unité α de s'activer en fixant le GTP (figure 2). Libérée du dimère $\beta\gamma$, la sous-unité α activée stimule ou inhibe l'effecteur correspondant en hydrolysant le GTP en GDP. Cette étape d'hydrolyse est accélérée par l'interaction de la protéine G avec des protéines récemment décrites: les GAP (*GTPase activating proteins*). Accélérant l'hydrolyse du GTP en GDP, les GAP favorisent la désactivation des protéines G et peuvent donc être considérés comme des régulateurs négatifs de leur action [8] (figure 2).

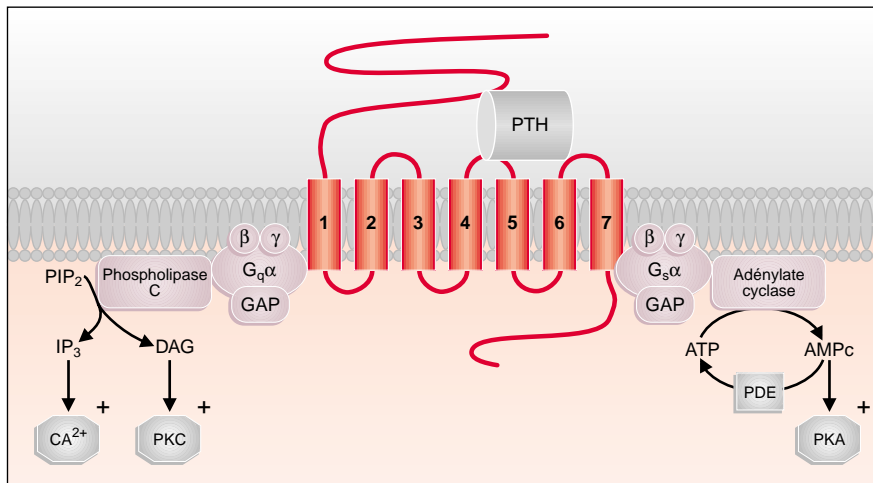


Figure 1. **Mode d'action de la parathormone.** La parathormone (PTH) se fixe sur son récepteur spécifique, qui appartient au groupe des récepteurs à sept domaines transmembranaires (notés de 1 à 7) couplés aux protéines G. Ces protéines sont constituées de 3 sous-unités α , β et γ . La nature de la sous-unité α détermine l'appartenance de la protéine aux différentes sous-classes. Activée par la fixation de l'hormone sur le récepteur, la protéine G active à son tour un effecteur intracellulaire, en hydrolysant le GTP en GDP. Des protéines activatrices de l'activité GTPasique (GAP) favorisent cette hydrolyse. L'action de la PTH est relayée par deux effecteurs dont l'adénylate cyclase qui forme l'AMP cyclique, lui-même stimulant une cascade d'activation à partir de la protéine kinase A (PKA). Des phosphodiésterases (PDE) dégradent secondairement l'AMPc. L'autre effecteur est la phospholipase C qui libère, à partir du phosphatidyl-inositol-biphosphate (PIP₂), deux seconds messagers, l'inositol-triphosphate (IP₃) à l'origine d'une mobilisation du calcium intracellulaire et le diacylglycérol (DAG) activateur de la protéine kinase C (PKC).

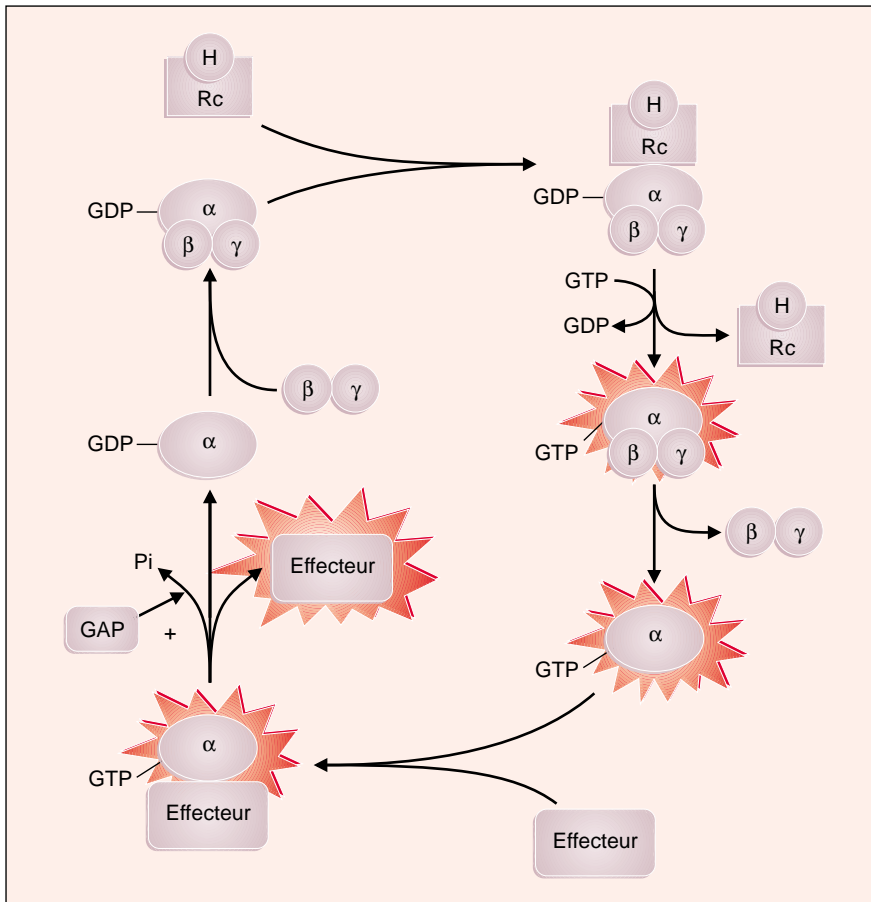


Figure 2. **Le cycle d'activation de la protéine G.** La protéine G existe sous forme inactive liée au GDP. La formation du complexe réalisé par le récepteur (Rc) et l'hormone (H) stimule un changement conformationnel de la protéine, lui permettant de fixer du GTP. Activée par cette fixation, la sous-unité α est libérée des sous-unités $\beta\gamma$. Elle peut à son tour activer un effecteur comme l'adénylate cyclase, en hydrolysant le GTP en GDP. Une protéine activatrice de l'activité GTPasique (GAP) favorise cette hydrolyse. La sous-unité α , désactivée et liée au GDP, forme alors un complexe de forte affinité avec les sous-unités $\beta\gamma$.

Les effecteurs intracytoplasmiques

Deux effecteurs semblent particulièrement impliqués dans la transmission du signal relayé par le récepteur de PTH/PTHrP: l'adénylate cyclase et la phospholipase C [9]. Par le biais de protéines Gs, la PTH stimule en effet la production intracellulaire d'AMPC par une adénylate cyclase (figure 2). Il en existe plusieurs classes [10] mais la spécificité d'une de ces classes pour le récepteur de PTH/PTHrP n'est pas établie. L'AMPC stimule la cascade d'activation intracellulaire issue de la protéine kinase A. En activant la phospholipase C par l'intermédiaire des protéines Gq, le récepteur de

PTH/PTHrP favorise la formation d'autres seconds messagers: l'inositol triphosphate qui augmente la concentration intracellulaire de calcium et le diacylglycérol qui stimule lui-même la protéine-kinase C [1]. Cette multiplicité d'effecteurs explique vraisemblablement la variété des actions biologiques de la PTH.

Classification

L'hétérogénéité clinico-biologique des états de résistance à la PTH a rapidement imposé une classification, reprise dans le *Tableau I*, qui est fondée sur la présence ou non d'une ostéodystrophie d'Albright et sur la réponse du sujet au test à la PTH.

L'ostéodystrophie d'Albright, décrite en 1942, comprend une petite taille, une obésité, des anomalies cervico-faciales (rondeur de la face, cou court), des anomalies des membres (brachydactylie aux dépens principalement des quatrième et cinquième métacarpiens) et des calcifications sous-cutanées [2, 11]. Un retard mental lui est souvent associé. La résistance à la PTH est caractérisée par un profil biologique qui associe une hypocalcémie (parfois symptomatique sous la forme de crises tétaniques et de manifestations convulsives), une hyperphosphorémie et des concentrations élevées ou normales, inappropriées, de PTH. La confirmation de la résistance hormonale est apportée par le test à la PTH: une administration intraveineuse de PTH (initialement d'extraits parathyroïdiens) s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore et de l'AMPC chez le sujet normal [12]; il montre constamment l'absence d'élévation de la phosphaturie dans la PHP [2, 12]. La réponse de l'excrétion urinaire de l'AMPC est également évaluée [12] et permet de distinguer les patients chez lesquels aucune ascension n'est constatée (type I) et ceux, beaucoup plus rares, chez lesquels l'excrétion urinaire d'AMPC reste stimulée (type II) [13].

Les PHP de type I sont encore séparées en trois sous-types. Dans le type Ia, le plus fréquent, l'ostéodystrophie d'Albright est constante et la résistance hormonale s'étend à d'autres hormones que la PTH. Décrite également par Albright, la pseudopseudo-hypoparathyroïdie (PPHP) est caractérisée par la seule ostéodystrophie d'Albright sans résistance à la PTH (concentrations sériques normales de calcium et de PTH, réponse adaptée lors du test à la PTH). Elle apparaît étroitement liée à la PHP Ia puisque plusieurs familles de sujets atteints de PHP Ia comprennent aussi des sujets atteints de PPHP. Cette variabilité phénotypique intra-familiale peut même être intra-individuelle: au cours du temps, un sujet atteint d'une forme peut évoluer vers une autre [14]. Cette relation est confirmée par la génétique puisque l'anomalie décrite ultérieurement dans le type Ia (mutation du gène *GNAS1* codant pour la sous-unité α

Tableau I
CLASSIFICATION DES PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES

Types de pseudo-hypoparathyroïdie	Ostéodystrophie d'Albright	Résistance hormonale multiple	Anomalies biologiques *	Test à la PTH		Défaut génétique
				AMPc urinaire	Phosphaturie	
Ia	Oui	Oui	Oui	Pas d'augmentation	Pas d'augmentation	Anomalie du gène <i>GNAS1</i> , codant pour la sous-unité α de la protéine G stimulatrice; empreinte génomique
Pseudopseudo-hypoparathyroïdie	Oui	Inconstante	Non	Augmentation	Augmentation	
Ib	Non	Non	Oui	Pas d'augmentation	Pas d'augmentation	Anomalie d'un promoteur du gène du récepteur de la PTH/PTHrP?
Ic	Oui	Oui	Oui	Pas d'augmentation	Pas d'augmentation	Sous-unité α de la protéine G stimulatrice normale; anomalie de l'adénylate cyclase?
II	Inconstante	Non	Oui	Augmentation	Pas d'augmentation	Anomalie d'un second messager intracellulaire?

PTH: parathormone; PTHrP: parathyroid hormone-related peptide. *: hypocalcémie, élévation de la PTH.

de la protéine G, voir plus loin) est également retrouvée dans la PPHP [11, 15-19]. Avec la découverte de ce substratum génétique, la classification s'est enrichie d'un type Ic, correspondant à des patients ayant les anomalies clinico-biologiques du type Ia mais pour lesquels l'analyse moléculaire a montré la normalité de la sous-unité α de la protéine G [20, 21]. Le type Ib regroupe des patients présentant les anomalies biologiques typiques (hypocalcémie avec concentrations élevées de PTH, test à la PTH négatif à la fois pour la phosphaturie et l'AMPc urinaire) mais sans phénotype particulier [3]. Dans cette forme, la résistance hormonale est limitée à la PTH.

Pseudohypoparathyroïdie de type Ia et pseudopseudohypoparathyroïdie

La PHP de type Ia est caractérisée par l'association d'une ostéodystrophie d'Albright et d'une résistance tissulaire à la PTH, manifeste par des anomalies biologiques caractéristiques: hypocalcémie, concentrations élevées de PTH et test à la PTH négatif

[3] (Tableau I). L'implication de l'adénylate cyclase et de la protéine G dans le mode d'action de la PTH ont rapidement suggéré une anomalie de la transmission du signal plutôt que du récepteur de la PTH lui-même. C'est ainsi qu'une diminution d'environ 50 % de l'activité de la sous-unité α de la protéine G (notée Gs α) a été mise en évidence chez les patients atteints de PHP Ia. La caractérisation du gène en cause, *GNAS1*, et sa localisation sur le chromosome 20 [22], ont permis l'identification des premières anomalies dans des familles atteintes de PHP Ia dès 1990 [16, 17]. Depuis lors, vingt et une anomalies génétiques différentes ont été rapportées dans 32 familles (figure 3). Elles entraînent toutes l'inactivation de la sous-unité α , en interférant soit avec le couplage au récepteur, soit avec le couplage à l'adénylate cyclase, soit avec l'activité GTPasique. N'affectant qu'un seul des deux allèles du gène *GNAS1*, ces défauts génétiques expliquent la réduction de 50 % de l'activité de la Gs α et sont transmis sur un mode autosomique dominant. Il est intéres-

sant de constater que des mutations activatrices du même gène sont à l'origine d'un syndrome symétrique [23], le syndrome de McCune-Albright, qui associe des taches café-au-lait, une dysplasie fibreuse polyostéotique et un hyperfonctionnement autonome de multiples glandes endocrines.

Réparties sur l'ensemble du gène (figure 3), les anomalies décrites dans la PHP Ia comprennent des mutations ponctuelles faux sens, la délétion d'un codon ne modifiant pas le cadre de lecture, des erreurs d'épissage et des modifications du cadre de lecture par insertion ou délétion d'une ou plusieurs bases. Parmi les 32 familles étudiées, 11 (34 %) présentent la même anomalie, la délétion de 4 bases dans l'exon 7, à l'origine de la délétion du codon 190. Cette région correspond à un point chaud, d'autant qu'une mutation ponctuelle du même codon a également été décrite [24] (figure 3). Une autre anomalie, décrite chez deux patients non apparentés, présente un intérêt particulier [25]. Elle survient en effet chez des patients associant

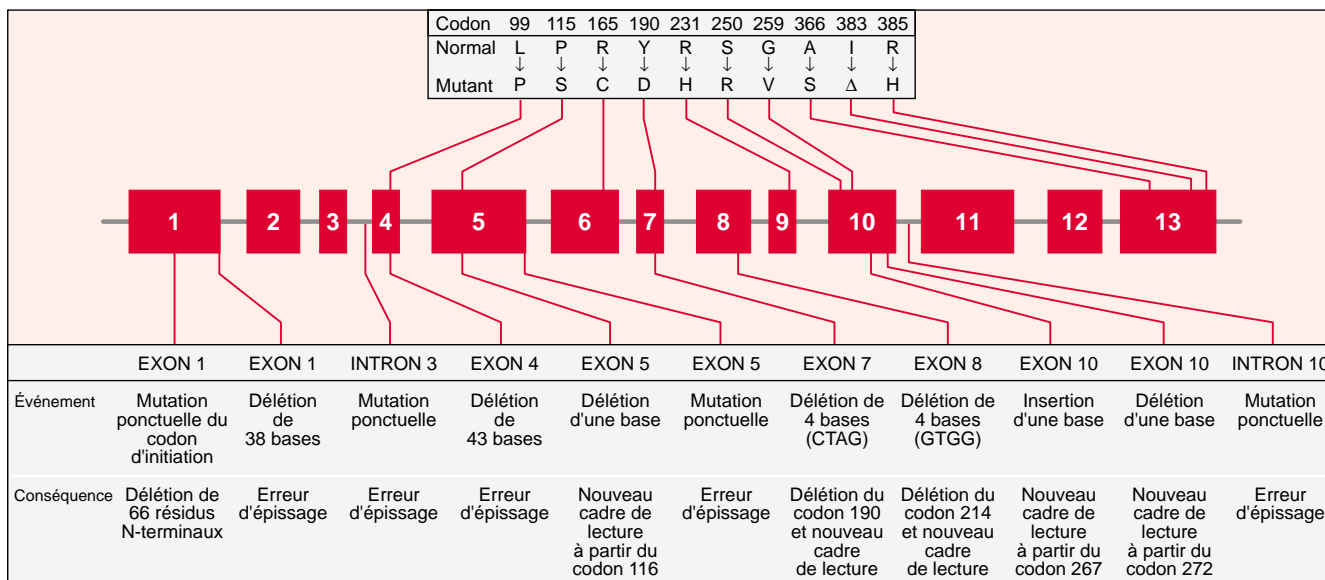


Figure 3. **Les anomalies du gène GNAS1 de la sous-unité α de la protéine G stimulatrice dans les pseudohypoparathyroïdies de type Ia.** La séquence du gène est représentée selon la description de Kosaza [22]. Les 21 anomalies génétiques publiées sont décrites. Les anomalies ponctuelles (9 mutations et 1 délétion nucléotidique) ne modifiant pas le cadre de lecture sont représentées au-dessus du gène, les anomalies modifiant le cadre de lecture (3 délétions nucléotidiques, 1 insertion et 1 mutation ponctuelle du codon d'initiation) et les erreurs d'épissage (3 délétions et 3 mutations ponctuelles) au-dessous (les références concernant ces anomalies sont disponibles auprès des auteurs). A: Alanine; C: Cystéine; D: Acide aspartique; G: Glycine; H: Histidine; I: Isoleucine; L: Leucine; P: Proline; R: Arginine; S: Sérine; V: Valine; Y: Tyrosine; Δ : délétion ponctuelle du résidu concerné.

cliniquement une PHP Ia et une testotoxicose. Cette dernière affection correspond à une forme de puberté masculine précoce liée à la sécrétion exagérée de testostérone par les cellules de Leydig testiculaires. Elle est habituellement liée à la mutation activatrice soit du récepteur de la LH (*luteinizing hormone*) qui contrôle la production de testostérone, soit de la G α (le récepteur de la LH étant lui aussi un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à la protéine G). Chez les deux patients décrits, l'anomalie rapportée est une mutation ponctuelle de la G α substituant, dans l'exon 13, un résidu sérine à un résidu alanine en position 366 (figure 3). *In vitro*, cette mutation entraîne une activation constitutionnelle de la protéine G et consécutivement de l'adénylate cyclase, expliquant parfaitement la testotoxicose mais *a priori* incompatible avec la PHP Ia. En fait, cette mutation confère à la G α une sensibilité accrue à la chaleur (thermolabilité). A la température testiculaire (35°C, en raison de la position extracorporelle), la protéine G est activée en permanence

(d'où la testotoxicose), alors qu'elle est rapidement dégradée à la température corporelle, ce qui provoque une perte de l'activité Gs α expliquant la PHP Ia.

Ces observations soulignent la nécessité de considérer, dans les PHP Ia, l'ubiquité d'expression des protéines G. Une très grande proportion de récepteurs appartient en effet à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G et fixent des ligands aussi divers que des hormones, photons, neurotransmetteurs, ions ou substances odorantes [6]. Une anomalie de la G α n'affecte donc pas seulement l'action de la PTH mais est théoriquement susceptible d'entraîner une résistance croisée à tous ces stimulus extracellulaires. Ces résistances hormonales multiples sont effectives dans la PHP Ia, impliquant le plus souvent les axes thyroïdienne et gonadotrope, ainsi que le glucagon [26], mais aussi d'autres hormones, des ions et des stimulus sensoriels [26]. La PPHP est définie par l'existence d'une ostéodystrophie d'Albright et

l'absence de résistance à la PTH: concentrations sériques normales de calcium et de PTH, test à la PTH positif (Tableau I). Si le premier cas décrit était sporadique [15], les cas familiaux sont les plus fréquents et il est rapidement apparu qu'il existait des familles comportant à la fois des cas de PHP Ia et de PPHP. Avant l'identification du substratum génétique, on considérait donc déjà qu'il s'agissait de deux formes d'expression clinique d'une unique anomalie génétique potentiellement complexe. La découverte d'une anomalie de la G α dans les cas de PPHP a renforcé cette notion [11, 17, 19]. Restent alors à déterminer les mécanismes qui expliquent cette variabilité phénotypique: pourquoi chez certains sujets l'anomalie de la G α s'accompagne-t-elle d'une dystrophie d'Albright associée à une résistance à la PTH et chez d'autres (de la même famille) seulement de la dysmorphie? Deux théories sont avancées. La première considère l'anomalie de la G α comme insuffisante pour entraîner la résistance à la PTH [17]. Dans une famille associant

des cas de PHP Ia et de PPHP, avec une anomalie identifiée de la Gs α [27], on a ainsi observé un patient possédant l'anomalie bien qu'il ne présente ni la résistance à la PTH ni la dystrophie d'Albright. Un argument supplémentaire est la négativité de la recherche par séquençage d'une anomalie de la Gs α dans plusieurs familles de PPHP isolée (sans membres atteints de PHP Ia) [19]. La dystrophie d'Albright peut donc survenir indépendamment d'une anomalie du gène *GNAS1*. Le gène potentiellement (co)responsable pourrait se situer sur le chromosome 2 puisque des patients atteints de PPHP ou d'un syndrome cliniquement très proche peuvent présenter des (micro)délétions en 2q37 [28]. Il pourrait alors concerner l'un des nombreux autres effecteurs de la transmission du signal ou des seconds messagers intracellulaires [11, 18]. La deuxième théorie, mieux étayée, implique l'intervention d'une empreinte génomique dans l'explication de la variation phénotypique. Plusieurs publications rapportent en effet que, dans des familles associant des cas de PHP Ia et de PPHP, le phénotype est celui de la PPHP lorsque l'anomalie est transmise par le père et celui de la PHP Ia lorsqu'elle est transmise par la mère [29-31]. De plus, chez la souris, la région du chromosome 2 qui contient le gène murin de la Gs α est soumise à l'empreinte génomique [32]. Le gène *GNAS1* humain est situé sur une région du chromosome 20 strictement synténique de celle du chromosome 2 murin et est donc potentiellement soumis lui aussi à l'empreinte génomique. Toutefois, l'étude de l'expression allélique du gène *GNAS1* chez des fœtus humains a montré que les deux allèles, maternel et paternel, étaient tous deux exprimés dans de nombreux tissus, sans empreinte génomique apparente [32]. En fait, l'empreinte génomique s'exprimerait sur le gène *GNAS1* humain de façon plus subtile : l'expression génique serait bien biallélique mais certaines régions promotrices du gène seraient, elles, soumises à l'empreinte génomique [33]. Elles autoriseraient ou non l'expression de variants d'épissage alternatif spécifiques selon leur état d'activation. On peut aussi imaginer que les

ARN messagers d'origine maternelle et paternelle sont exprimés de façon équivalente dans certains tissus, ce qui explique l'apparition d'une dystrophie d'Albright que l'anomalie de la Gs α soit transmise par le père ou la mère. En revanche, les transcrits d'origine maternelle pourraient être exprimés de façon prépondérante dans d'autres tissus, expliquant qu'une anomalie de la Gs α transmise par le père n'y soit pas symptomatique (PPHP isolée) et qu'à l'inverse une transmission par la mère entraîne un phénotype résistant (PHP Ia) [34]. L'inactivation hétérozygote du gène *GNAS1* chez la souris reproduit le profil d'empreinte paternelle [35]. Ce mécanisme d'empreinte génomique pourrait également expliquer le caractère apparemment aléatoire des résistances associées [36].

Pseudohypoparathyroïdie de type Ib

La PHP de type Ib est caractérisée par une résistance à la PTH en l'absence d'ostéodystrophie d'Albright (*Ta-bleau I*) [3]. Cette résistance est isolée, sans la perturbation des autres axes hormonaux décrite dans la PHP Ia. Une anomalie élective du récepteur de la PTH a donc rapidement été évoquée [26], d'autant que l'activité Gs α est normale [11]. En fait, la recherche d'une liaison entre la PHP Ib et le gène du récepteur de la PTH s'est avérée négative [24] et plusieurs études ont montré chez les patients la normalité de la séquence codante du gène [37-39]. Cependant, l'analyse *in vitro* de l'expression de l'ARNm du récepteur de la PTH dans des fibroblastes montre que la synthèse du récepteur est réduite [38, 40]. De plus, le traitement de cellules en culture par la dexaméthasone, un glucocorticoïde qui stimule la production d'AMPc à partir d'un signal relayé par la PTH, entraîne l'augmentation de la synthèse d'ARNm du récepteur de la PTH et supprime la résistance à la PTH [40]. Ces résultats suggèrent qu'il existe, dans la PHP Ib, une anomalie de la régulation du gène codant pour le récepteur. La caractérisation des régions promotrices du gène du récepteur de PTH/PTHrP était donc particulièrement intéressante, d'autant que les premiers résultats, chez la souris, mettaient en évidence

deux promoteurs, P1 et P2 [41]. Si l'activité de P2 est ubiquitaire, celle de P1 semble restreinte au rein ce qui peut expliquer, en cas d'anomalie, une résistance élevée à la PTH prédominant dans l'un des sites d'action privilégiés de l'hormone [5]. En fait, chez l'homme, si le P2 reste d'expression ubiquitaire et constitue le promoteur le plus actif dans l'os et le cartilage [42], le P1 n'est que faiblement exprimé dans le rein [39]. De plus, la recherche d'une anomalie de ces deux promoteurs chez des patients atteints de PHP Ib s'est révélée négative [39]. La découverte d'un troisième promoteur humain, cette fois spécifique du rein, a relancé l'hypothèse d'une régulation anormale du gène codant pour le récepteur [43]. Malheureusement, ce promoteur P3 est lui aussi normal dans la PHP Ib [43]. Les hypothèses physiopathologiques évoquent donc soit une anomalie d'une protéine régulatrice spécifique de ces séquences promotrices [43], soit celle d'un autre gène codant pour un récepteur de la PTH [24]. Un deuxième récepteur de la PTH a effectivement été identifié en 1995 [44]. Comme le récepteur classique, il possède sept domaines transmembranaires et se couple aux protéines G. En revanche, il est seulement capable de lier la PTH, la PTHrP ne pouvant l'activer. Son implication dans la PHP Ib est toutefois peu probable puisqu'il semble préférentiellement exprimé dans le cerveau et le pancréas, deux sites où l'action de la PTH reste à définir [44]. Finalement, il semble bien qu'il faille revenir à la Gs α puisqu'une analyse récente a montré une liaison génétique entre le phénotype de PHP Ib et la région 20q13.3, région qui contient le gène *GNAS1* [45]. L'empreinte génomique interviendrait encore puisque les sujets ayant développé le phénotype ont reçu l'allèle pathologique de leur mère alors que les sujets ayant hérité l'allèle pathologique de leur père sont asymptomatiques (mais conducteurs) [45]. Ainsi l'empreinte paternelle décrite dans les familles de PHP Ia/PPHP serait retrouvée aussi dans les PHP Ib.

Pseudohypoparathyroïdies de types Ic et II

La PHP de type Ic correspond à un phénotype clinico-biologique de

PHP Ia (ostéodystrophie d'Albright, résistance à la PTH et à d'autres ligands) mais sans anomalie de la Gs α [19, 20, 27]. L'implication de l'un des acteurs de la transduction transmembranaire et intracellulaire du message peut alors être considérée. L'existence d'un phénotype de résistance croisée à plusieurs hormones fait suspecter l'anomalie d'une protéine ubiquitaire comme une protéine activatrice de l'activité GTPasique de la protéine G (GAP, voir plus haut) ou l'adénylate cyclase. En faveur de cette dernière hypothèse, une réduction d'environ 50 % de l'activité adénylate cyclase a été mise en évidence chez un patient atteint de PHP Ic [20].

Dans la PHP de type II, le test à la PTH entraîne une réponse dissociée de la phosphaturie (absence d'augmentation signant la résistance à la PTH) et de l'AMPc urinaire (augmentation signant l'intégrité du système de transduction du signal) [13]. Les seconds messagers intracellulaires et les molécules qui interagissent avec eux peuvent être impliqués (figure 1) comme les phosphodiesterases (enzymes assurant la dégradation de l'AMPc intracellulaire), la protéine-kinase A ou C, la phospholipase C [3, 13, 17, 18].

Conclusions

L'intérêt soulevé par les états de pseudohypoparathyroïdie résulte de leur utilisation comme modèles pathologiques pour étudier les mécanismes fondamentaux de l'action hormonale. Les progrès obtenus dans la compréhension de la PHP Ia ont été réalisés grâce à une meilleure connaissance des récepteurs à sept domaines transmembranaires, des protéines G, des effecteurs et des seconds messagers intracellulaires. A l'inverse, l'étude des relations entre PHP Ia et PPHP a permis des avancées théoriques importantes dans l'empreinte génomique du gène *GNAS1*. Il en est de même pour la régulation du gène du récepteur de PTH/PTHrP grâce à la ténacité à découvrir le substratum génétique de la PHP Ib. Reste à affiner la compréhension de ces mécanismes complexes pour expliquer la variété phénotypique et établir des corrélations génotype-phénotype précises ■

RÉFÉRENCES

- Coleman DT, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Biochemical mechanisms of parathyroid hormone action. In: Bilezikian JP, Marcus RM, Levine MA, eds. *The parathyroids. Basic and clinical concepts*. New York: Raven Press, 1994: 239-58.
- Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism. An example of «Seabright-Bantam syndrome». *Endocrinology* 1942; 30: 922-32.
- Schwindinger WF, Levine MA. Albright hereditary osteodystrophy. *Endocrinologist* 1994; 4: 17-27.
- Segre GV. Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. In: Bilezikian JP, Marcus RM, Levine MA, eds. *The parathyroids. Basic and clinical concepts*. New York: Raven Press, 1994: 213-29.
- Lee HS, McCuaig KA, White JH. Structure et expression tissulaire spécifique du gène codant pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne. *Med Sci* 1996; 12: 183-8.
- Bockaert J. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires: physiologie et pathologie de la transduction. *Med Sci* 1995; 11: 382-94.
- Spiegel AM. The molecular basis of disorders caused by defects in G proteins. *Horm Res* 1997; 47: 89-96.
- Scheffzek K, Ahmadian MR, Wittinghofer A. GTPase-activating proteins: helping hands to complement an active site. *Trends Biochem Sci* 1998; 23: 257-62.
- Schwindinger WF, Miric A, Zimmerman D, Levine MA. A novel Gs alpha mutant in a patient with Albright hereditary osteodystrophy uncouples cell surface receptors from adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 1994; 269: 25387-91.
- Hanoune J. Les adénylyl cyclases des mammifères. *Med Sci* 1994; 10: 444-7.
- Patten JL, Levine MA. Immunochemical analysis of the alpha-subunit of the stimulatory G-protein of adenylyl cyclase in patients with Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1208-14.
- Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48: 1832-44.
- Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 1973; 289: 1056-60.
- Barr DG, Stirling HF, Darling JA. Evolution of pseudohypoparathyroidism: an informative family study. *Arch Dis Child* 1994; 70: 337-8.
- Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1952; 65: 337-50.
- Patten JL, Johns DR, Valle D, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1412-9.
- Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8287-90.
- Schuster V, Eschenhagen T, Kruse K, Gierschik P, Kreth HW. Endocrine and molecular biological studies in a German family with Albright hereditary osteodystrophy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 185-9.
- Ahmed SF, Dixon PH, Bonthron DT, et al. *GNAS1* mutational analysis in pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 525-31.
- Barrett D, Breslau NA, Wax MB, Molinoff PB, Downs RW Jr. New form of pseudohypoparathyroidism with abnormal catalytic adenylyl cyclase. *Am J Physiol* 1989; 257: E277-83.
- Izraeli S, Metzker A, Horev G, Karmi D, Merlob P, Farfel Z. Albright hereditary osteodystrophy with hypothyroidism, normocalcemia, and normal Gs protein activity: a family presenting with congenital osteoma cutis. *Am J Med Genet* 1992; 43: 764-7.
- Kozasa T, Itoh H, Tsukamoto T, Kaziro Y. Isolation and characterization of the human Gs alpha gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2081-5.
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
- Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine* 1996; 75: 171-84.
- Iiri T, Herzmark P, Nakamoto JM, van Dop C, Bourne HR. Rapid GDP release from Gs alpha in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994; 371: 164-8.
- Levine MA, Downs RW, Moses AM, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. *Am J Med* 1983; 74: 545-56.
- Miric A, Vechio JD, Levine MA. Heterogeneous mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1560-8.
- Sakaguchi H, Sanke T, Ohagi S, Iiri T, Nanjo K. A case of Albright's hereditary osteodystrophy like syndrome complicated by several endocrinopathies: normal Gs α and chromosome 2q37. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1563-5.

RÉFÉRENCES

29. Wilson LC, Oude Luttikhuis ME, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gs alpha gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1994; 31 : 835-9.
30. Nakamoto JM, Sandstrom AT, Brickman AS, Christenson RA, Van Dop C. Pseudohypoparathyroidism type Ia from maternal but not paternal transmission of a Gs alpha gene mutation. *Am J Med Genet* 1998; 77 : 261-7.
31. Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30 : 101-3.
32. Campbell R, Gosden CM, Bonthron DT. Parental origin of transcription from the human *GNAS1* gene. *J Med Genet* 1994; 31 : 67-14.
33. Hayward BE, Kamiya M, Strain L, et al. The human *GNAS1* gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 10038-43.
34. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: *GNAS1* encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 15475-80.
35. Yu S, Yu D, Lee E, et al. Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein α -subunit ($Gs\alpha$) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the $Gs\alpha$ gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 8715-20.
36. Namnoum AB, Merriam GR, Moses AM, Levine MA. Reproductive dysfunction in women with Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 : 824-9.
37. Schipani E, Weinstein LS, Bergwitz C, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ib is not caused by mutations in the coding exons of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 : 1611-21.
38. Fukumoto S, Suzawa M, Takeuchi Y, et al. Absence of mutations in parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptor complementary deoxyribonucleic acid in patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 : 2554-8.
39. Bettoun JD, Minagawa M, Kwan MY, et al. Cloning and characterization of the promoter regions of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene: analysis of deoxyribonucleic acid from normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 1031-40.
40. Suarez F, Lebrun JJ, Lecossier D, Escoubet B, Coureau C, Silve C. Expression and modulation of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid in skin fibroblasts from patients with type Ib pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 : 965-70.
41. Amizuka N, Lee HS, Kwan MY, et al. Cell-specific expression of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene in kidney from kidney-specific and ubiquitous promoters. *Endocrinology* 1997; 138 : 469-81.
42. Amizuka N, Kwan MY, Goltzman D, Ozawa H, White JH. Vitamin D3 differentially regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor expression in bone and cartilage. *J Clin Invest* 1999; 103 : 373-81.
43. Fukumoto S, Suzawa M, Kikuchi T, Matsumoto T, Kato S, Fujita T. Cloning and characterization of kidney-specific promoter of human PTH/PTHrP receptor gene: absence of mutation in patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 141 : 41-7.
44. Usdin TB, Gruber C, Bonner TI. Identification and functional expression of receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem* 1995; 270 : 15455-8.
45. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, et al. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 11798-803.

Summary

Pseudohypoparathyroidism : clinical and molecular heterogeneity

Syndromes of pseudohypoparathyroidism (PHP) include several pathological conditions mostly characterized by target tissues resistance to parathormone (PTH). They are classified according to the occurrence of a particular phenotype (Albright's osteodystrophy) and multiple hormone resistance, and effector response to exogenic PTH administration. PHP type Ia associates Albright's osteodystrophy and multiple hormone resistance. It results from abnormal *GNAS1* gene, which encodes the α sub-unit of the stimulatory G protein. Isolated Albright osteodystrophy, without biological abnormalities of resistance to PTH, is called pseudopseudohypoparathyroidism and is also linked to a defect of the *GNAS1* gene. This phenotypic variability seems to be related to paternal genomic imprinting of the gene. PHP type Ib is characterized by isolated resistance to PTH (without dysmorphism and multiple hormone resistance). Its genetic defect is not precisely determined but an anomaly of a promoter regulating PTH receptor gene is frequently suggested. Infrequent, PHP type Ic and II could be related to a defect of signal transduction, downstream of G protein.

TIRÉS À PART

V. Vlaeminck-Guillem.

GERDA

Groupe d'Études et de Recherches en Dermato-Allergologie

PARIS – Palais des Congrès – 5 au 7 octobre 2000

Dermato-allergo-pédiatrie – Pathologies allergiques des muqueuses

Organisation scientifique :

Dr Annik Pons-Guiraud/10, bd Malesherbes, 75008 Paris, France.
Tél. : 01 42 66 32 01/Fax : 01 42 66 32 13 – E-mail : Annick.Pons-guiraud@wanadoo.fr

Organisation technique :

MELTHEM/95, rue de Lourmel, 75015 Paris, France.
Tél. : 01 44 26 16 48/Fax : 01 45 54 36 21 – E-mail : melthem@club-internet.fr