



## Missions et Actions

### 1 Informer...

le public, le corps médical et les autorités sanitaires et sociales, de façon notamment à **améliorer l'état des connaissances scientifiques et médicales, faciliter le diagnostic et faire connaître et reconnaître les maladies dites « de l'empreinte » du chromosome 20** : PHP 1a, 1c, 1b, PPHP et HOP.

### 2 Apporter...

une **aide technique et morale** aux familles confrontées aux maladies de l'empreinte du chromosome 20.

### 3 Contribuer...

à l'effort de **recherche médicale** et à **l'amélioration des pratiques de soins** relatifs aux maladies de l'empreinte du chromosome 20.



## Liens utiles

Centre National de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphate coordonné par le Professeur Agnès LINGLART, Hopital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre.  
[www.maladiesrares-calcium-phosphore.com](http://www.maladiesrares-calcium-phosphore.com)

Orphanet  
[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Alliance maladies rares  
[www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)

Filière Oscar  
[www.filiere-oscar.fr](http://www.filiere-oscar.fr)



Association loi 1901 à but non lucratif

## Contact

Guillemette DEVERNOIS  
 [associationk20@gmail.com](mailto:associationk20@gmail.com)

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



## Association des maladies de l'Empreinte du Chromosome 20

Pseudohypoparathyroïdies (PHP) 1a, 1b, 1c  
Pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP)  
Hétéroplasie Osseuse Progressive (HOP) ou IPPSD2  
Pseudohypoparathyroïdie 1b ou IPPSD3



## Qu'est-ce que la Pseudohypo- parathyroïdie ?

**Les pseudohypoparathyroïdies (PHP)** sont des maladies rares parmi les rares caractérisées par une **anomalie du gène GNAS**, un gène qui est situé sur le **chromosome 20 (K20)**.

Le gène GNAS code pour une protéine appelée Gs alpha qui est indispensable au fonctionnement de certaines hormones, et en particulier de la parathormone (PTH) du PTH related peptide (PTHrP) et aussi de la thyroïdostimuline (TSH).

La **PTH** sert principalement à réguler le taux de calcium dans le sang (la calcémie), et à favoriser la minéralisation du squelette. Lorsque le gène GNAS est muté ou anormal, comme dans la PHP1A ou la PHP1B, (IPPSD2 ou 3), il n'y a pas ou pas assez de Gs alpha. La PTH ne peut fonctionner correctement, son taux augmente pour essayer de compenser mais elle n'arrive pas à maintenir le taux de calcium sanguin. On parle de **résistance à la PTH**.

De même, le **PTHrP** qui sert pour la croissance du squelette, ne peut fonctionner correctement, et les patients peuvent avoir un **retard de croissance** plus ou moins important.

La **TSH** sert à commander la thyroïde pour la production des hormones thyroïdiennes. Chez les patients atteints de PHP, il peut y avoir une **résistance à la TSH** car la protéine Gs alpha est importante pour le fonctionnement de la TSH.

Il y a probablement d'autres hormones, moins connues, qui utilisent Gs alpha comme intermédiaire, et sont importantes pour l'utilisation des graisses, le développement cérébral et moteur ou la fertilité.

**La particularité des PHP est qu'elles sont soumises à empreinte parentale, on parle de « maladie d'empreinte ».**

En effet, l'activité de certains gènes, et en particulier du gène GNAS, est fonction de son origine parentale (c'est-à-dire si on l'a reçu de son père ou de sa mère).  
.../...

.../... On sait que la PHP1A et la PHP1B sont des maladies qui sont toujours héritées de la maman. Lorsqu'il s'agit du premier cas dans la famille, la mutation du gène GNAS s'est produite sur le chromosome 20 de l'enfant qui lui vient de sa mère.

De façon différente, la PPHP ou la HOP sont toujours héritées du papa ; elles sont dues à une mutation de GNAS d'origine paternelle. Lorsqu'il s'agit du premier cas dans la famille, la mutation du gène GNAS s'est produite sur le chromosome 20 de l'enfant qui lui vient de son père.

Au premier abord, on ne soupçonnerait pas ces maladies être dues à la même anomalie génétique tant elles sont différentes dans leurs symptômes. Cependant, issues d'anomalies situées sur le même gène, elles se rejoignent dans leurs mécanismes, et en matière de recherche fondamentale.



## Quelle prise en charge pour le patient ?

**En 2017, les spécialistes internationaux des PHPs se sont réunis pour se mettre d'accord sur les critères de traitements et les éléments à surveiller chez les enfants et les adultes atteints de PHP.**

Tout est résumé dans un document écrit en anglais auquel nous avons participé « *Diagnosis and management of pseudo-hypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement* ».

Nous avons le projet d'écrire une version française simplifiée à destination des patients et des professionnels de santé dans un document intitulé : « *Protocole National de Diagnostic et de Soins* ».

**Lorsque le diagnostic est fait, il est important d'être pris en charge par des spécialistes de la pathologie car il s'agit d'une maladie rare.**



## Quels symptômes et quelles conséquences ?

Le gouvernement français a organisé des **Centres de Référence** (en région parisienne) et des **Centres de Compétence** (en région) pour que les patients atteints de maladies rares soient soignés par des spécialistes de leur maladie.

À ce jour il n'y a pas de traitement médical ou chirurgical qui permette de guérir en une seule fois tous les symptômes de ces maladies. Les spécialistes traitent les différents symptômes en fonction de chaque personne, chaque cas étant unique.

**Il est primordial de reconnaître le diagnostic le plus tôt possible à partir des signes cliniques et biologiques.** Les patients peuvent présenter un seul signe, ou plusieurs signes à la fois :

- **la résistance à la PTH** : c'est l'association d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphatémie et d'un taux de PTH élevé en l'absence de carence en vitamine D et d'insuffisance rénale ; cliniquement, l'hypocalcémie peut se manifester par des crampes ou des convulsions ;
- **les ossifications sous-cutanées** : elles sont généralement présentes très tôt dans la vie. Ce sont des nodules ou des plaques durs dans ou sous la peau. Elles peuvent être petites et limitées ou étendues, évolutives et invalidantes ;
- **la brachymétabasie** : c'est le mot médical qui décrit les os courts au niveau des mains et des doigts (certains doigts ou doigts de pieds sont plus courts que d'autres) ;
- **l'obésité** à début précoce, au cours de la première année de vie, l'enfant commence à prendre du poids de façon importante ;
- **la résistance à la TSH** : c'est un signe quasi constant chez les patients atteints de PHP1A. Leur taux de TSH est élevé alors que le taux d'hormones thyroïdiennes est normal.

### PHP1A ou iPPSD2

**Pathologie due à une mutation de GNAS sur le chromosome 20 maternel**

**Les patients atteints de PHP1A ont les symptômes suivants (ces signes se développent ensemble ou les uns après les autres) :**

- résistance à la PTH ;
- résistance à la TSH ;
- brachymétabasie ;
- taux de calcitonine élevé.

**Ils peuvent avoir :**

- obésité précoce ;
- ossifications sous cutanées (70 % des patients) ;
- retard des acquisitions allant jusqu'au retard mental (70 % des patients) ;
- retard de croissance surtout à partir de 6-7 ans ;
- règles tardives.

**D'autres symptômes sont beaucoup plus rares :**

- apnées du sommeil ;
- craniosténose ;
- asthme.

### PHP1B ou iPPSD3

**Pathologie due à une anomalie de méthylation du gène GNAS sur le chromosome 20 maternel**

**Les patients atteints de PHP1B ont les symptômes suivants :**

- résistance à la PTH ; leur signe clinique principal est l'hypocalcémie.

**Ils peuvent avoir, mais moins souvent :**

- obésité précoce ;
- ossifications sous cutanées (10 % des patients) ;
- grande taille pendant l'enfance puis ralentissement de la croissance à la puberté ;
- taux de calcitonine élevé ;
- brachymétabasie (10 % des patients).



### PPHP ou iPPSD2

**Pathologie due à une mutation de GNAS sur le chromosome 20 paternel**

**Les patients atteints de PPHP peuvent avoir les symptômes suivants (ces signes sont facultatifs) :**

- petite taille à la naissance (retard de croissance intra uterin) ;
- brachymétabasie ;
- ossifications sous cutanées ;
- retard de croissance.

### HOP ou iPPSD2

**Pathologie due à une mutation de GNAS sur le chromosome 20 paternel**

**Les patients atteints de HOP ont les symptômes suivants :**

- petite taille de naissance (retard de croissance intra uterin)
- ossifications sous cutanées sévères, au premier plan, évolutives et handicapantes.

**Ils peuvent avoir :**

- brachymétabasie ;
- retard de croissance.

## IPPSD2, IPPSD3 : pourquoi changer de nom ?

En 2016, le réseau européen d'experts s'est réuni plusieurs fois pour réfléchir et proposer un nouveau nom pour les pathologies communément appelées pseudohypoparathyroïdies.

En effet, les maladies PHP n'ont rien ou peu à voir avec la thyroïde, et les experts ont considéré que les maladies n'étaient pas des 'pseudo' maladies...

La démarche a donc été de choisir comme nom le mécanisme biologique qui est commun à toutes les maladies qui se ressemblent et qui sont liées à un défaut de la voie de signalisation de la parathormone et du PTHrP, deux hormones qui utilisent le même récepteur, le PTHR1.

En anglais, ce mécanisme commun s'appelle donc « inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorder ». Très difficile à traduire de façon simple en français, on pourrait dire : « Maladie caractérisée par un signal défectueux de la PTH ou du PTHrP ».