



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

iPPSD, les pathologies de l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP

(anciennement pseudohypoparathyroïdies et maladies associées)

Argumentaire

Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) de la filière OSCAR

CRMR du métabolisme du Calcium et du Phosphate

Novembre 2022

Diagnostic

Thème	Source	Commentaires
Prévalence de la PHP	Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan, Nakamura et al., J Epidemiol. 2000 Jan;10(1):29-33.	La prévalence de la PHP au Japon est évaluée à 0,34 pour 100 000 habitants. Chiffre obtenu suite au retour d'enquête de tous les services japonais de médecine interne, pédiatrie, neurologie en 1998 (sur les passages des patients en 1997).
Prévalence de la PHP	Pseudohypoparathyroidism: epidemiology, mortality and risk of complication, Underbjerg et al. Clin. Endocrinol. 2016 (Oxf.) 84,904-911.	La prévalence de la PHP est estimée à 1,1 pour 100 000 habitants au Danemark. Chiffre obtenu par récupération des codages du diagnostic de PHP du registre national des patients en 2011.
Recommandations internationales	Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement, Mantovani et al., Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(8), 476–500.	Premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge de la pseudohypoparathyroïdie et troubles associés.
iPPSD	Parathyroid hormone resistance syndromes - Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs), Elli et al., Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018 Dec;32(6):941-954.	L'ancienne classification des PHP n'est plus adaptée aux connaissances actuelles. Introduction d'une nouvelle classification nommée « iPPSD » pour « Inactivating PTH/PTHrP signalling disorders ».
Diagnostic	Management of pseudohypoparathyroidism, Germain-Lee et al., Current Opinion in Pediatrics 2019, 31(4), 537–549.	Revue du consensus international de 2018. Récapitulatif de la prise en charge diagnostique et thérapeutique globale pour chaque forme clinique.
Présentation clinique	A positive genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with Pseudohypoparathyroidism Type Ia and Pseudo-pseudohypoparathyroidism and 33	Étude de 88 cas de PHP1A (81 patients), PPHP (6 patients) et POH (1 patient) et 27 parents au 1 ^{er} degré : découverte de 58 mutations de <i>GNAS</i> dont 36 nouvelles

Diagnostic

	newly identified mutations in the GNAS gene, Thiele et al., Molecular Genetics & Genomic Medicine 2014, 3(2), 111–120.	mutations. Signes cliniques les plus fréquents au diagnostic : brachymétabasie, obésité, retard mental, calcifications, petite taille. Signes biologiques : PTH élevée, hypocalcémie, hyperphosphatémie.
PHP1A – description historique	Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism, Levine et al. Biochemical and Biophysical Research Communications 1980, 94(4), 1319–1324.	Description initiale de la PHP : maladie génétique avec phénotype de OHA avec hypoparathyroïdie avec sécrétions normale de PTH. Étude de l'activité de la protéine Gsa des membranes des érythrocytes de patients PHP. Hypothèse : déficit de la protéine Gsa est à l'origine du désordre génétique.
PHP1A – hypothyroïdie précoce	Pseudohypoparathyroidism Type 1A-Subclinical Hypothyroidism and Rapid Weight Gain as Early Clinical Signs: A Clinical Review of 10 Cases, Kayamba-Kay et al., J Clin Res Pediatr Endocrinol 2016, 8, 432-438.	Chez l'enfant, suspicion clinique de PHP devant un faciès rond, une prise de poids rapide, ossifications sous-cutanées, hypothyroïdie. Chez l'enfant plus grand : retard mental, brachydactylie, convulsions, petite taille, résistance à la TSH.
PHP1A – résistance à la PTH	GNAS-Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting, Linglart et al. Hormone Research in Paediatrics 2013, 79(3), 119–129.	Résistance à la PTH dans les formes de PHP : absente à la naissance, apparition au cours des premiers mois de vie. Définie par hypocalcémie, hyperphosphatémie, sans déficit en Vit D ni insuffisance rénale. Chronologiquement : élévation du phosphate et PTH, puis baisse du calcium.
PHP1A - brachydactylie	Gradual Development of Brachydactyly in Pseudohypoparathyroidism, Virágh et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2014, 99(6), 1945–1946.	Cas clinique d'une femme âgée de 20 ans : obésité précoce, léger retard de développement, petite taille, brachydactylie apparue évidente à partir de l'âge de 5 ans. Diagnostic de PHP1A à 15 ans. La brachydactylie est un des signes cliniques les

Diagnostic

		plus spécifiques de AHO et PHP, mais peut apparaître plus tardivement dans l'enfance.
PHP1A – petite taille	Paternal GNAS Mutations Lead to Severe Intrauterine Growth Retardation (IUGR) and Provide Evidence for a Role of XLas in Fetal Development, Richard et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013, 98(9), E1549–E1556.	Étude sur 55 cas patients présentant une mutation de <i>GNAS</i> (26 PPHP-POH et 29 PHP1A). Importance du retard de croissance intra-utérin quand la mutation <i>GNAS</i> se trouve sur l'allèle paternel.
PHP1A - obésité	Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A, Roizen et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2016, 101(3), 880–888.	Étude de la consommation énergétique de repos chez 12 patients PHP1A et AHO : 50% en surpoids, 25% obèse. La consommation énergétique de repos est plus faible chez patients PHP1A obèses versus des obèses contrôles.
PHP1A – déficit cognitif	Mental Deficiency in Pseudohypoparathyroidism Type I Is Associated with Ns-Protein Deficiency, Farfel et al., Annals of Internal Medicine 1986, 105(2), 197.	Étude de 25 cas de PHP : 9 cas sur 14 PHP1A présentaient un retard mental, versus aucun des 11 cas de PHP1B.
PHP1A – déficit cognitif	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233-239.	Environ 20-30% des patients PHP1A ne présentent pas de déficit cognitif systématique.
PHP1A – retard de développement	Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism type 1A during childhood, Miyakawa et al., Endocrine Journal 2019, Mar 28;66(3):215-221.	Étude multicentrique sur 22 cas PHP1A suivis entre 2005 et 2015 (évaluation par l'ESID : Enjoji Scale of Infant Analytical Development). retard de langage apparu dans la petite enfance, peut s'améliorer pendant la croissance.

Diagnostic

PHP1C	Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type 1c defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsa-receptor interaction, Thiele et al., Human Mutation 2011, 32(6), 653–660.	PHP1C : activité in vitro de la protéine Gsa est normale. Étude de 32 cas de PHP1C : découverte de 3 mutations p.E392K, p.E392X, p.L388R au sein de 4 familles non apparentées.
PHP1B – résistance à la PTH	Macrosomia, obesity, and macrocephaly as first clinical presentation of PHP1b caused by STX16 deletion, de Lange et al., American Journal of Medical Genetics 2016 Part A, 170(9), 2431–2435.	Cas clinique d'un patient PHP1B : découverte d'une micro délétion de 3-kb <i>STX16</i> . Présentation clinique initiale avec macrosomie, macrocéphalie, obésité précoce, résistance à la PTH. Parfois apparition d'une hypothyroïdie avant la résistance à la PTH.
PHP1B – OHA, GNAS	Epigenetic Defects of GNAS in Patients with Pseudohypoparathyroidism and Mild Features of Albright's Hereditary Osteodystrophy, De Nanclares et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(6), 2370–2373.	Étude de 4 cas de PHP1B : résistance à la PTH, résistance à la TSH, présentation de signes cliniques modérés de AHO, et découverte de méthylations de <i>GNAS</i> . Chevauchement des présentations cliniques de PHP1A et 1B.
PHP1B – ossifications sous-cutanées rares	Quantification of the methylation at the GNAS locus identifies subtypes of sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b, Maupetit et al. Journal of Medical Genetics 2011, 48(1), 55–63.	Étude de 19 cas PHP1B : un seul patient présentait des ossifications sous-cutanées.
PHP1B - Grossesse	Pseudohypoparathyroidism Type 1b in Pregnancy, Seki et al., Gynecologic and Obstetric Investigation 1999, 47(4), 278–280.	Cas clinique d'une femme enceinte de 24 ans présentant une PHP1B : 1ère grossesse sans particularité et seconde grossesse 2 ans plus tard. Nécessité d'ajuster le dosage de calciférol chez les femmes enceintes, car le taux de 1,25(OH) ₂ D augmenterait surtout au 1er et 2ème trimestre.

Diagnostic

PHP2	Pseudohypoparathyroidism Type II: A Possible Defect in the Reception of the Cyclic AMP Signal, Drezner et al., New England Journal of Medicine 1973, 289(20), 1056–1060.	PHP2 : présence d'un taux élevé d'AMPc en réponse à l'injection de PTH exogène, mais avec une réponse phosphaturique déficiente.
PHP2	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, Rao et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1985, 61(2), 285–290.	Étude de 6 patients PHP2 : hypothèse de l'implication d'un déficit en vitamine D dans la physiopathologie de la PHP2.
PPHP	Paternal GNAS Mutations Lead to Severe Intrauterine Growth Retardation (IUGR) and Provide Evidence for a Role of XLas in Fetal Development, Richard et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013, 98(9), E1549–E1556.	Description clinique : AHO sans résistance à la PTH, petit poids et taille de naissance fréquents.
PPHP – ossifications sous-cutanées	Congenital plate-like osteoma cutis of the forehead: an atypical presentation form, Tresserra et al., Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 1998, 26(2), 102–106.	Cas clinique d'un cas de PPHP : ossification sous-cutanée sur le front. Formation osseuse extra-squelettique, parfois présente dès la naissance.
PPHP – résistance à la PTH	Evidence of hormone resistance in a pseudo-pseudohypoparathyroidism patient with a novel paternal mutation in GNAS, Turan et al., Bone 2015, 71, 53–57.	Cas clinique d'un cas de PPHP : retard de croissance intra-utérin initial, signes de AHO, petite taille, découverte d'une résistance à la PTH entraînant une confusion diagnostique avec PHP1A.

Diagnostic

OHA – description clinique historique	Pseudohypoparathyroidism - an example of "Seabright-Bantam syndrome", Albright et al., Endocrinology 1942, 30, 922-932.	Présentation clinique (femme âgée de 28 ans) : convulsions, hypocalcémie, face ronde, petite taille, trapu, malformations des métacarpes et métatarses, obésité, retard mental, ossifications des tissus mous. Découverte de la résistance à la PTH.
OHA – retard de développement	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233-239.	Étude d'une famille avec PHP1A/PPHP sur 3 générations : 79% des cas de PHP1A avait un déficit cognitif, 10% des cas de PPHP.
OHA – retard de développement	Albright's hereditary osteodystrophy, Wilson et al., Journal of Medical Genetics 1994, 31(10), 779–784.	Description historique des patients AHO : petite taille, face ronde, hypoplasie nasale, cou court, ossifications ectopiques, brachydactylie, retard de développement.
OHA - obésité	Albright's Hereditary Osteodystrophy and Pseudohypoparathyroidism, Wilson et al., Seminars in Musculoskeletal Radiology 2002, 06(4), 273–284.	Présentation clinique : enfance quasi-normale, puis fusion épiphysaire précoce, petite taille, obésité fréquente, brachydactylie, calcifications ectopiques, retard mental, convulsions.
OHA - obésité	Immunochemical Analysis of the α -Subunit of the Stimulatory G-Protein of Adenylyl Cyclase in Patients with Albright's Hereditary Osteodystrophy, Patten et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1990, 71(5), 1208–1214.	Critères diagnostiques : petite taille, obésité, face ronde, brachydactylie, ossifications sous cutanées.
OHA - obésité	Body Mass Index Differences in Pseudohypoparathyroidism Type 1a Versus Pseudopseudohypoparathyroidism May Implicate Paternal Imprinting of Gasin the	Étude sur 40 cas de PHP1A et 13 cas de PPHP. Prévalence importante de l'obésité avec caractère spécifique de l'obésité dans la PHP1A (66% dont 90% dans l'enfance), plutôt

Diagnostic

	Development of Human Obesity, Long et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(3), 1073–1079.	que PPHP (30%) contre 32% dans la population générale américaine.
OHA	Parental origin of Gsa gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy, Wilson et al., J Med Genet 1994;31:835-839.	Étude déterminant l'origine parentale des mutations de Gsa chez 2 patientes avec OHA (1 cas sporadique, 1 cas familial).
HOP	Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis, Pignolo et al., The Application of Clinical Genetics 2015, 8, 37-48.	Maladie génétique rare, liée à des mutations hétérozygotes inactivant <i>GNAS</i> , ossifications sous-cutanées précoces, ossifications hétérotopiques évolutives en profondeur, signes de AHO, absence de résistance à la PTH.
HOP	Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of <i>GNAS</i> -based heterotopic ossification, Adegbite et al., American Journal of Medical Genetics 2008 Part A, 146A(14), 1788–1796.	Étude sur 111 patients présentant des ossifications hétérotopiques : 52 POH sur 111, importance de l'évolution des ossifications hétérotopiques superficielles vers la profondeur.
Acrodysostose	<i>PRKAR1A</i> and <i>PDE4D</i> Mutations Cause Acrodysostosis but Two Distinct Syndromes with or without GPCR-Signaling Hormone Resistance, Linglart et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012, 97(12), E2328–E2338.	Étude sur 16 patients présentant une acrodysostose : 14 mutations de <i>PRKAR1A</i> , 2 mutations de <i>PDE4D</i> , dysplasie squelettique rare peut être associée à des résistances hormonales multiples surtout pour <i>PRKAR1A</i> . Corrélation phénotype-génotype ?
ORL	Sensorineural hearing loss owing to deficient G proteins in patients with pseudohypoparathyroidism: results of a multicentre study, Koch et al., European Journal of Clinical Investigation 2008, 20(4), 416–421.	Étude sur 22 patients PHP en Allemagne (11-56 ans) : 63% avaient une surdité neurosensorielle symétrique (dont 82% chez les sujets femmes). Implication de la protéine G dans le fonctionnement de l'oreille interne ?

Diagnostic

Ophtalmologie	Visual disturbances as a presenting feature of pseudohypoparathyroidism, Reddy et al., Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2013, 17(7), 219.	Cas clinique d'un enfant de 10 ans : découverte de PHP devant œdème papillaire chronique, diplopie, flou visuel, céphalées, associés aux signes de AHO.
Obésité	Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism, Perez et al., J Clin Endocrinol Metab 2018 Nov 1;103(11):4265-4274.	Chez 16 enfants : Obésité liée principalement à une diminution de la dépense énergétique (plus que l'hyperphagie). Par ailleurs, dysglycémie (diminution de la glycémie à jeun et de la résistance à l'insuline, HbA1c diminuée de 0.5%, pendant HGPO pic de glycémie et diminution de la glycémie retardés malgré sensibilité insuline similaire) sans diminution de la sensibilité à l'insuline.
Obésité	<i>GNAS</i> , <i>PDE4D</i> , and <i>PRKAR1A</i> Mutations and <i>GNAS</i> Methylation Changes Are Not a Common Cause of Isolated Early-Onset Severe Obesity Among Finnish Children, Loid et al., Front Pediatr 2020 Apr 7;8:145.	Mutations de <i>GNAS</i> , <i>PDE4D</i> et <i>PRKAR1A</i> et modifications de la méthylation de <i>GNAS</i> ne sont pas une cause fréquente d'obésité sévère précoce de l'enfant.
Obésité	Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for <i>GNAS</i> Mutations and Methylation Changes, Grütters-Kieslich et al., J Clin Endocrinol Metab. 2017 Aug 1;102(8):2670-2677.	Diagnostic de PHP1A et 1B devant une obésité sévère précoce initialement isolée.
Obésité	Classic and Non-Classic Features in Pseudohypoparathyroidism: Case Study and Brief Literature Review, Kuzel et al., Cureus. 2017 Nov 26;9(11):e1878.	Obésité contemporaine d'une hypothyroïdie.
Obésité	Genetic and Epigenetic Defects at the <i>GNAS</i> Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity,	Fréquence de l'obésité précoce dans PHP1A et 1B.

Diagnostic

	Hanna et al., J Bone Miner Res. 2018 Aug;33(8):1480-1488.	
Obésité	Gsa deficiency in the dorsomedial hypothalamus underlies obesity associated with Gsa mutations, Chen et al., J Clin Invest 2017 Feb 1;127(2):500-510.	Mécanisme de développement de l'obésité, diminution de la dépense énergétique sans hyperphagie.
Anomalies cognitives	Impaired amygdala-based learning and decreased anxiety in a murine model of pseudohypoparathyroidism type 1A, Shoemaker et al., Behav Brain Res. 2019 Jul 23;367:53-58.	Exploration des anomalies cognitives dans un modèle murin
Anomalies cognitives	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (2008) 68, 233–239.	Étude de 11 patients PHP1A et PPHP issus d'une même famille (3 générations): troubles cognitifs chez tous les sujets PHP1A (N=5).
Syndrome métabolique	Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases, Corbetta et al., Front Horm Res 2018;49:67-84.	Revue sur le syndrome métabolique dans les pathologies de la parathyroïde.
Syndrome d'apnées du sommeil	Obstructive Sleep Apnea and Otolaryngologic Manifestations in Children with Pseudohypoparathyroidism, Curley et al., Horm Res Paediatr 2018;89(3):178-183.	Augmentation du risque d'apnée chez les enfants PHP1A.
Diagnostic moléculaire	Pseudohypoparathyroidism Type 1a and Pseudo-Pseudohypoparathyroidism: The Growing Spectrum of GNAS Inactivating Mutations. Elli et al., Human Mutation 2013, 34(3), 411–416.	Étude clinique, biochimique et analyse moléculaire de 49 patients présentant une PHP1A et PPHP : dans 30 cas, découverte de 18 mutations de <i>GNAS</i> déjà connues ; dans 19 cas, découverte de 15 nouvelles mutations.
Diagnostic moléculaire	The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients	Réseau européen de data sur les mutations de <i>GNAS</i> : sur 407 patients étudiés (France,

Diagnostic

	Characterized by the EuroPHP Network. Elli et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 23016, 101(10), 3657–3668.	Italie, Espagne), 48% de PHP1A, 46% de PHP1B, 4% de PPHP et 2% de POH.
Diagnostic moléculaire	Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment, Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(10), 3020–3030.	Revue de la littérature sur le diagnostic et traitement de la PHP : mutations possibles sur toute la région codante du gène <i>GNAS</i> (20q13). Mutation moléculaire retrouvée dans environ 80% des cas.
Diagnostic moléculaire	<i>GNAS</i> spectrum of disorders, Turan et al., J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(Suppl 2):58-68.	PHP représente un groupe de maladies rares. Rappel de la classification des PHP. Implication de la protéine Gsa encodée par les exons 1-13 de <i>GNAS</i> .
Diagnostic moléculaire	Recurrent <i>PRKAR1A</i> Mutation in Acrodysostosis with Hormone Resistance, Linglart et al. New England Journal of Medicine 2011, 364(23), 2218–2226.	Étude de 3 cas d'acrodysostose : découverte de la même mutation hétérozygote de novo de <i>PRKAR1A</i> (substitution cytosine-thymidine) sur l'exon 11.
Diagnostic moléculaire	Exome Sequencing Identifies <i>PDE4D</i> Mutations as Another Cause of Acrodysostosis, Michot et al., The American Journal of Human Genetics 2012, 90(4), 740–745.	Étude de 10 cas d'acrodysostose : découverte de 5 mutations de novo de <i>PRKAR1A</i> , 4 mutations de <i>PDE4D</i> (caractéristiques cliniques similaires : hypoplasie nasale, retard mental. Corrélation génotype-phénotype ?
Diagnostic moléculaire	Exome Sequencing Identifies <i>PDE4D</i> Mutations in Acrodysostosis, Lee et al., The American Journal of Human Genetics 2012, 90(4), 746–751.	Séquençage exomique sur 5 cas d'acrodysostose : découverte de 3 mutations faux-sens de <i>PDE4D</i> et 2 mutations de <i>PRKAR1A</i> .
Diagnostic moléculaire	A <i>PDE3A</i> mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome, Boda et al., Journal of Human Genetics 2016, 61(8), 701–703.	Étude d'une famille avec le syndrome d'hypertension et brachydactylie : découverte d'une mutation faux sens du gène <i>PDE3A</i> (exon 4).

Diagnostic

Conseil génétique	Pseudohypoparathyroidism, Linglart et al., Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2018 Dec;47(4):865-888.	Conseil génétique réalisé par des équipes entraînées : nécessité de connaître l'origine parentale de la mutation (transmission maternelle ou paternelle).
Diagnostic biologique	Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels, Jubiz et al., J Clin Invest 1972; 51:2040-2046.	La phosphatémie est au plus bas entre 8h et 10h du matin, et au plus haut entre 2h et 4h du matin. La variation circadienne de cette concentration n'est pas due uniquement à la PTH, mais est renforcée quand sa sécrétion est inhibée.
Diagnostic biologique	Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D, Portale et al., J Clin Invest 1987;80:1147-1154.	Les apports en phosphate sont déterminants dans la variation de la phosphatémie chez les sujets sains. Des variations de ces apports influencent la concentration en 1,25(OH) ₂ D.
Diagnostic biologique	Phosphate levels--time for a rethink? Becker et al., Nephrol Dial Transplant, 2009;24:2321-2324.	La variation de la phosphatémie a surtout été étudiée chez des sujets sains (maximum entre 2h et 4h du matin). Mais cette variation est encore mal connue chez les insuffisants rénaux, les dialysés.
Diagnostic biologique	Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study, Ix et al., Am J Clin Nutr 2014; 100:1392-1397.	Chez les insuffisants rénaux, la phosphatémie est la plus élevée entre 16h et 4h du matin, et au plus bas à 8h du matin. Cette variation circadienne peut être modifiée avec l'importance des apports en phosphates.
Diagnostic biologique	Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency,	Étude chez 8 enfants insuffisants rénaux modérés : les apports en phosphate déterminent les concentrations de 1,25-(OH) ₂ D and iPTH.

Diagnostic

	Portale et al., J Clin Invest. 1984 Jun;73(6):1580-9.	
Hypocalcémie après chirurgie bariatrique	Hypocalcemia After Bariatric Surgery: Prevalence and Associated Risk Factors, Shah et al., Surg. 2017 Nov;27(11):2905-2911.	Étude rétrospective portant sur 999 patients : prévalence de l'hypocalcémie après chirurgie bariatrique (3,6% dans cette cohorte). Facteurs de risque identifiés : insuffisance rénale, déficit en Vit D. Nécessité d'une surveillance accrue en post-opératoire.
Hypocalcémie après chirurgie bariatrique	Hypocalcemia after thyroidectomy in patients with a history of bariatric surgery, Chereau et al., Surg Obes Relat Dis. 2017 Mar;13(3):484-490.	Étude rétrospective portant sur 48 patients opérés d'une thyroïdectomie avec ATCD de chirurgie bariatrique (43 femmes, âge moyen 48 ans). Risque augmenté de développer une hypocalcémie post-opératoire (40% dans cette cohorte), surtout lors d'une procédure par By Pass (60%).
Résistance à la PTH	Progressive Development of PTH Resistance in Patients With Inactivating Mutations on the Maternal Allele of GNAS, Usardi et al., J Clin Endocrinol Metab 2017 Jun 1;102(6):1844-1850.	Étude rétrospective portant sur 20 patients iPPSD2 : âge moyen au diagnostic 3,9 ans. Installation progressive d'une résistance à la PTH et hypocalcémie. 1 cas avec ossifications ectopiques dès la naissance, avec ATCD familiaux (diagnostic d'iPPSD2 chez sa grande sœur).
Diagnostic radiologique	GENIN Gilles. Anomalies osseuses constitutionnelles, Sauramps médical, 2008, Montpellier, 667 pages.	Travail de synthèse en accord avec le fonctionnement actuel des centres d'expertise périnatale, iconographie périnatale.

Traitement

Thème	Source	Commentaires
Recommandations internationales	Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement, Mantovani et al., Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(8), 476–500.	Premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge de la pseudohypoparathyroïdie et troubles associés.
Prise en charge	Management of pseudohypoparathyroidism, Germain-Lee et al., Current Opinion in Pediatrics 2019, 31(4), 537–549.	Revue du consensus international de 2018. Récapitulatif de la prise en charge globale pour chaque forme clinique.
Prise en charge de la résistance à la PTH	European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults, Bollerslev et al., European Journal of Endocrinology 2015, 173(2), G1–G20.	Recommandations européennes : indication des métabolites de la vitamine D (calcitriol) ou analogues (alfacalcidol), suppléments calciques oraux. Objectif de diminuer le taux de PTH au niveau de la normale haute.
PHP1A - Prise en charge de la résistance à la TSH	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233–239.	Malgré le dépistage précoce d'hypothyroïdie, l'introduction rapide du traitement ne permet pas de prévenir les déficits cognitif ou moteur dans la PHP1A.
PHP1B - Prise en charge de la résistance à la TSH	Stimulatory G Protein α -Subunit Gsa Is Imprinted in Human Thyroid Glands: Implications for Thyroid Function in Pseudohypoparathyroidism Types 1A and 1B, Liu et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003, 88(9), 4336–4341.	Variabilité de la proportion de résistance à la TSH dans la population PHP1B. Étude de 22 cas de PHP1B : 10 cas de résistance à la TSH.
Croissance – déficit en GH	Recombinant Human GH Replacement Therapy in Children with Pseudohypoparathyroidism Type 1a: First Study on the Effect on Growth, Mantovani et	Étude sur 8 adolescents PHP1A pré-pubertaires avec déficit en GH : traitement de 3 à 8 ans sous GH recombinant. Efficacité de

Traitement

	al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010, 95(11), 5011–5017.	l'hormonothérapie maintenue après 3 ans de traitement.
Puberté – fonction gonadique	Genetic Analysis and Evaluation of Resistance to Thyrotropin and Growth Hormone-Releasing Hormone in Pseudohypoparathyroidism Type 1b Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(9), 3738–3742.	Étude de 10 cas de PHP1B : tous les patients présentaient une fonction gonadique normale. Puberté d'évolution normale, et cycles menstruels réguliers chez les femmes incluses.
Fertilité - Grossesse	Reproductive Dysfunction in Women with Albright's Hereditary Osteodystrophy 1, Namnoum et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1998, 83(3), 824–829. doi:10.1210/jcem.83.3.4652.	Étude de 17 femmes PHP1A : 8 cas d'oligoménorrhée, 4 cas de cycles réguliers, 4 cas d'aménorrhée primaire, 1 cas d'aménorrhée secondaire. Dysfonction de la reproduction est fréquente mais non systématique.
Grossesse	Management of pseudohypoparathyroidism in pregnancy: a case report, Guedes et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016, 37(4), 519–520.	Cas clinique d'une femme enceinte de 36 ans PHP1A : surveillance rapprochée en raison du risque lié à l'hypocalcémie. Parfois nécessité d'ajuster le traitement.
Grossesse	Management of Pseudohypoparathyroidism Type 1a during Pregnancy and Labor: A Case Report, Singh et al, Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2012, 1–2.	Cas clinique d'une femme enceinte de 25 ans avec PHP1A : ajustement de son traitement par calcium, car risque d'hypocalcémie et mortalité périnatale. La période de lactation s'accompagne d'une diminution de la dose de calciferol.
Ostéoporose	Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: Direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone, Murray	Cas clinique d'une patiente de 31 ans, diagnostic de PHP à 28 ans. Maintien du remodelage osseux sous PTH sur une biopsie

Traitement

	et al., Journal of Bone and Mineral Research 2009, 8(1), 83–91.	osseuse. Hypothèse de risque accru d'ostéoporose chez ces patients ?
Obésité	Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A, Roizen et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2016, 101(3), 880–888.	Étude de la consommation énergétique de repos chez 12 patients PHP1A et AHO : 50% en surpoids, 25% obèse. La consommation énergétique de repos est plus faible chez patients PHP1A obèses versus des obèses contrôles.
Obésité	Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study, Wang et al. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2014(1), 21.	Étude de 10 enfants PHP1A : exploration de leurs habitudes alimentaires versus contrôles obèses non PHP. Hyperphagie présente dans les 2 groupes.
Obésité	Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a, Shoemaker et al., International Journal of Obesity 2012, 37(8), 1147–1153.	Étude de 6 enfants PHP1A obèses versus contrôles non PHP : découverte d'une diminution de la consommation énergétique de repos chez les patients PHP1A obèses.
Ossifications ectopiques	Paternaly Inherited Inactivating Mutations of theGNAS1Gene in Progressive Osseous Heteroplasia, Shore et al., New England Journal of Medicine 2002, 346(2), 99–106.	Étude de 18 cas de POH : variabilité de la sévérité et de la distribution des ossifications hétérotopiques. La chirurgie peut entraîner des récives ou complications mais les amputations sont parfois nécessaires, comme dans le cas d'ankylose sévère.
Ossifications ectopiques	Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases, Schuetz et al., Spinal Cord 2015, 43(10), 604–610.	Étude de 5 cas d'ossifications hétérotopiques : efficacité du pamidronate en post-opératoire (10 à 14 jours) d'une exérèse chirurgicale d'ossifications. Propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antiostéoclasiques.
Ossifications ectopiques	Progressive osseous heteroplasia controlled by intravenous administration of pamidronate,	Cas clinique d'une enfant de 5 ans présentant une POH : administration de pamidronate

Traitement

	Hou et al., American Journal of Medical Genetics 2006 Part A, 140A(8), 910–913.	depuis l'âge de 21 mois. Effet positif sur l'extension des nouvelles ossifications, permettant d'éviter des chirurgies, mais pas sur les ossifications déjà installées.
Ossifications ectopiques	Treatment of heterotopic ossifications secondary to pseudohypoparathyroid, Guigonis et al., Annales d'Endocrinologie 2015, 76(2), 183–184.	Résultats préliminaires d'une étude exploration l'efficacité du thiosulfate de sodium (TSS) dans le traitement des calcifications et ossifications ectopiques : application locale d'une pommade 25% de TSS.
Brachydactylie	Increased Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in Albright Hereditary Osteodystrophy, Joseph et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(7), 2065–2073.	Étude de 33 cas de AHO : 67% avaient un syndrome du canal carpien (dont 36% d'enfants). Importance de l'ergothérapie dans la prise en charge.
ORL	Increased Prevalence of Sleep Apnea in Children with Pseudohypoparathyroidism Type 1a, Landreth et al., Hormone Research in Paediatrics 2015, 84(1), 1–5.	Étude de 19 cas de PHP1A : 39% présentaient des apnées du sommeil. La prise en charge précoce du SAS permet de prévenir les complications et d'améliorer la qualité de vie.
Bucco-dentaire	Dental and craniofacial features associated with GNAS loss of function mutations, Le Norcy et al., European Journal of Orthodontics 2019, 1-9.	Étude de 19 cas de PHP1A : limitation du développement du massif facial, 89% d'anomalies dentaires (agénésie dentaire, infra occlusion, racines courtes, taurodontisme). Nécessité d'un examen dentaire systématique, et d'une prise en charge dentaire et orthodontique adaptée.
Bucco-dentaire	Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels, Reis et al., Bone 2016, 85, 138–141.	Étude de 19 cas de PHP : 9 cas de défaut primaire d'éruption dentaire. Nécessité d'une prise en charge dentaire spécifique.

Traitement

Bucco-dentaire	Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism, Ritchie et al. Archives of Disease in Childhood 1965, 40(213), 565–572.	Description des signes cliniques dentaires chez 4 cas de PHP : hypoplasie dentaire, émail fin, racines courtes, couleur terne, défaut d'éruption dentaire.
Fonction cognitive	Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsa, Mouallem et al., Clinical Endocrinology (Oxf) 2008, 68, 233-239.	Anomalies cognitives et psychomotrices chez les patients PHP1A, entraînant un retard de développement et des apprentissages.
Fonction cognitive	Mental Deficiency in Pseudohypoparathyroidism Type I Is Associated with Ns-Protein Deficiency, Farfel et al., Annals of Internal Medicine 1986, 105(2), 197.	Étude de 25 cas de PHP : 9 cas sur 14 PHP1A présentaient un retard mental, versus aucun des 11 cas de PHP1B.
Fonction cognitive	Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism, Bhadada et al., Neurology India 2011, 59(4), 586.	Étude des manifestations neurologiques de 19 cas de PHP : calcifications des ganglions de la base, convulsions, tétanie.
Fonction cognitive	Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment, Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(10), 3020–3030.	Nécessité d'une évaluation psychologique, et d'une aide extra-scolaire pour prendre en charge le retard d'apprentissage ou psychomoteur.
Prise en charge	Pseudohypoparathyroidism, Linglart et al., Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2018 Dec;47(4):865-888.	Objectif de traitement : calcémie à la limite basse de la normale, PTH à la limite supérieure de la normale, 25(OH)vit D dans les valeurs normales. Dépistage et traitement des autres résistances hormonales. Règles hygiéno-diététiques précoces.

Suivi

Thème	Source	Commentaires
Recommandations internationales	Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement, Mantovani et al., Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(8), 476–500.	Premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge de la pseudohypoparathyroïdie et troubles associés.
Suivi	Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment, Mantovani et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(10), 3020–3030.	Revue de la littérature sur le diagnostic et traitement de la PHP : surveillance annuelle biochimique (PTH, TSH, calcémie, phosphatémie, calciurie). Chez l'enfant : surveillance rapprochée de la croissance, développement pubertaire, dépistage obésité précoce, évaluation neuropsychologique.
Suivi	Monitoring of hypo- and pseudohypoparathyroidism, Wemeau et al., Annales d'Endocrinologie 2015, 76(2), 185-186.	Apparition de cataracte en rapport avec l'âge et l'ancienneté de l'hypocalcémie. Nécessité de maintenir la calcémie dans les valeurs basses de la normale pour limiter le risque rénal, et néphrocalcinose.
Suivi	Pseudohypoparathyroidism: epidemiology, mortality and risk of complication, Underbjerg et al. Clin. Endocrinol. 2016 (Oxf.) 84,904-911.	Dans la population de PHP : risque augmenté de cataracte, convulsions, infections, troubles neuropsychiatriques. La mortalité, le risque de fracture ou de malignité n'est pas plus élevé que dans la population générale.
Suivi	Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study, David et al., European Journal of Endocrinology, 2019 Jan 1;180(1):71-78.	Complications les plus fréquentes au cours de la surveillance : cataracte, lithiase rénale, néphrocalcinose, calcifications cérébrales, convulsions.
Suivi - Grossesse	Management of pseudohypoparathyroidism in pregnancy: a case report, Guedes et al.,	Cas clinique d'une femme enceinte de 36 ans PHP1A : surveillance rapprochée en raison du risque lié à l'hypocalcémie.

Suivi

	Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016, 37(4), 519–520.	
Suivi - Grossesse	Pseudohypoparathyroidism type 1a in pregnancy, Ochiai et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology 2013, 33(8), 900–900.	Cas clinique d'une femme enceinte de 36 ans avec un diagnostic de PHP1A depuis l'âge de 10 ans : grossesse et accouchement de déroulement normal, pas de récupération de cycles menstruels pendant 1 an en post-partum malgré hormonothérapie.
Suivi - Croissance	Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity, Hanna et al., Journal of Bone and Mineral Research, 33(8), 1480–1488.	Étude rétrospective multicentrique portant sur les données de croissance (naissance à l'âge adulte) de 306 patients PHP1A/PPHP et 220 patients PHP1B patients. Le groupe PHP1A/PPHP présentait une petite taille à la croissance et à l'âge adulte, ainsi qu'une obésité d'apparition précoce et qui perdure à l'âge adulte.
Suivi - Croissance	Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b. Sano et al., Endocrine Journal 2015, 62(6), 523–529.	Cas clinique portant sur la découverte d'un déficit en GH sur des triplets (2 garçons monozygotes PHP1B, et 1 fille) nés à 34 SA, avec une petite taille de naissance.
Suivi - Croissance	Body Mass Index Differences in Pseudohypoparathyroidism Type 1a Versus Pseudopseudohypoparathyroidism May Implicate Paternal Imprinting of Gas in the Development of Human Obesity, Long et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007, 92(3), 1073–1079.	Évaluation anthropométrique de 40 patients PHP1A et 13 patients pseudoPHP. Le groupe PHP1A présente un poids, un BMI et BMI Z-scores plus importants significativement par rapport au groupe pseudoPHP.
Suivi - Obésité	Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism, Perez et al., J Clin Endocrinol Metab 2018 Nov 1;103(11):4265-4274.	Chez 16 enfants : Obésité liée principalement à une diminution de la dépense énergétique (plus que l'hyperphagie). Par ailleurs, dysglycémie (diminution de la glycémie à jeun

Suivi

		et de la résistance à l'insuline, Hba1c diminuée de 0.5%, pendant HGPO pic de glycémie et diminution de la glycémie retardés malgré sensibilité insuline similaire) sans diminution de la sensibilité à l'insuline.
Suivi - Obésité	<i>GNAS</i> , <i>PDE4D</i> , and <i>PRKAR1A</i> Mutations and <i>GNAS</i> Methylation Changes Are Not a Common Cause of Isolated Early-Onset Severe Obesity Among Finnish Children, Loid et al., Front Pediatr 2020 Apr 7;8:145.	Mutations de <i>GNAS</i> , <i>PDE4D</i> et <i>PRKAR1A</i> et modifications de la méthylation de <i>GNAS</i> ne sont pas une cause fréquente d'obésité sévère précoce de l'enfant.
Suivi - Obésité	Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for <i>GNAS</i> Mutations and Methylation Changes, Grütters-Kieslich et al., J Clin Endocrinol Metab. 2017 Aug 1;102(8):2670-2677.	Diagnostic de PHP1A et 1B devant une obésité sévère précoce initialement isolée.
Suivi - Obésité	Impaired amygdala-based learning and decreased anxiety in a murine model of pseudohypoparathyroidism type 1A, Shoemaker et al., Behav Brain Res. 2019 Jul 23;367:53-58.	Exploration des anomalies cognitives dans un modèle murin.
Suivi – Obésité	Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases, Corbetta et al., Front Horm Res 2018;49:67-84.	Revue sur le syndrome métabolique dans les pathologies de la parathyroïde.
Suivi - Obésité	Obstructive Sleep Apnea and Otolaryngologic Manifestations in Children with Pseudohypoparathyroidism, Curley et al., Horm Res Paediatr 2018;89(3):178-183.	Augmentation du risque d'apnée chez les enfants PHP1A.
Suivi – Obésité	Classic and Non-Classic Features in Pseudohypoparathyroidism: Case Study and	Obésité contemporaine d'une hypothyroïdie.

Suivi

	Brief Literature Review, Kuzel et al., Cureus. 2017 Nov 26;9(11):e1878.	
Suivi – Obésité	Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes, Grütters-Kieslich et al., J Clin Endocrinol Metab 2017 Aug 1;102(8):2670-2677.	Diagnostic de PHP1A et 1B devant une obésité sévère précoce initialement isolée.
Suivi - Obésité	Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity, Hanna et al. J Bone Miner Res. 2018 Aug;33(8):1480-1488.	Fréquence de l'obésité précoce dans PHP1A et 1B.
Suivi - Obésité	Gsa deficiency in the dorsomedial hypothalamus underlies obesity associated with Gsa mutations, Chen et al., J Clin Invest 2017 Feb 1;127(2):500-510.	Mécanisme de développement de l'obésité, diminution de la dépense énergétique sans hyperphagie (déficit GSa noyau dorsomédian hypothalamus).
Suivi - Obésité	Hypocalcemia After Bariatric Surgery: Prevalence and Associated Risk Factors, Shah et al., Obes Surg. 2017 Nov;27(11):2905-2911.	Risque d'hypocalcémie chez 3,6% des patients opérés d'une chirurgie bariatrique. Nécessité d'une surveillance accrue pour les sujets à risque d'hypocalcémie (insuffisant rénal).
Suivi - Obésité	Hypocalcemia after thyroidectomy in patients with a history of bariatric surgery, Chereau et al., Surg Obes Relat Dis. 2017 Mar;13(3):484-490.	Les patients aux antécédents de chirurgie bariatrique sont plus à risque de développer une hypocalcémie après thyroïdectomie totale.