



Les hypoparathyroïdies isolées d'origine génétique

Dr Laurence PACOT

*Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et
d'Organe, Hôpital Cochin, AP-HP.Centre Université Paris Cité*



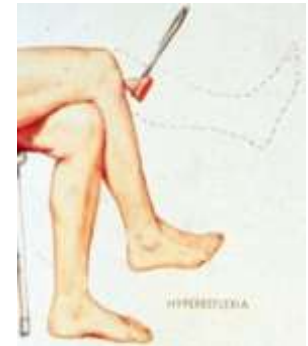
L'hypoparathyroïdie : quelques chiffres

- Déficit de sécrétion de la parathormone (PTH)
- On distingue :
 - ✓ Hypoparathyroïdies acquises : ~75% d'origine chirurgicale (Clarke *et al. J Clin Endocrinol Metab.* 2016), post-radiothérapie du cou, par infiltration des glandes parathyroïdes, auto-immunes
 - ✓ Hypoparathyroïdies congénitales : atteinte au cours de l'embryogenèse ou défaut de production ou de sécrétion de la PTH
 - ✓ Hypoparathyroïdies transitoires ou fonctionnelles : hypoparathyroïdie néonatale par hypercalcémie maternelle, dysmagnésémies, intoxication alcoolique aiguë
- Prévalence : 3,2 à 8 pour 100 000 individus (hors chirurgie)
- Plus fréquemment d'origine génétique chez l'enfant que chez l'adulte
- Prévalence hypoparathyroïdie isolée familiale < 1 pour 1 000 000

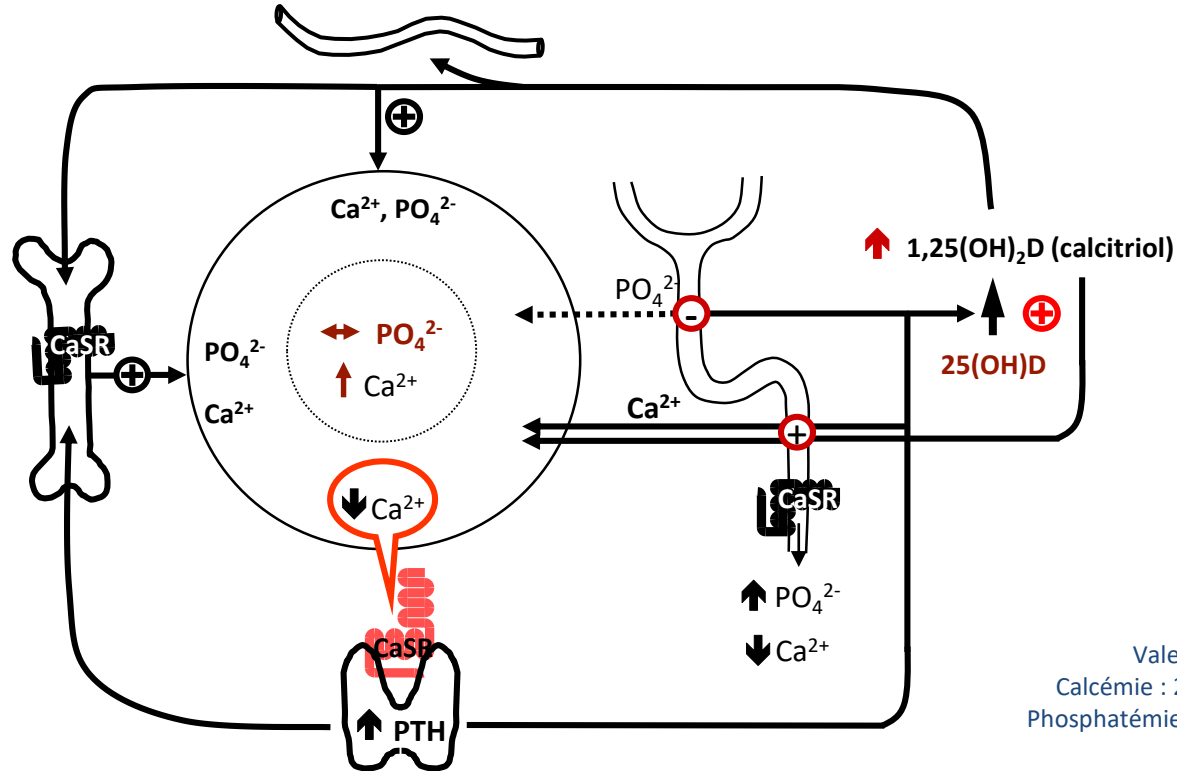
Présentation clinique

- Signes d'hypocalcémie:
Neuro-musculaires : paresthésies, crampes, douleurs, fatigabilité à l'effort, crises de tétanie, laryngospasme
Cardiaques : QT long, troubles du rythme, insuffisance cardiaque
Neurologiques : troubles de concentration et /ou du comportement, anxiété, dépression, troubles de mémoire, agitation, épilepsie, altération de la qualité de vie, calcifications des noyaux gris centraux
- Atteintes chroniques:
Rénales : néphrocalcinose, lithiases, insuffisance rénale chronique
Ophtalmologiques : cataracte
Dentaires, calcifications sous-cutanées, rénales et cérébrales (syndrome de Fahr)
Ostéocondensations

± frustre, révélation possible pendant la petite enfance, l'adolescence, la grossesse



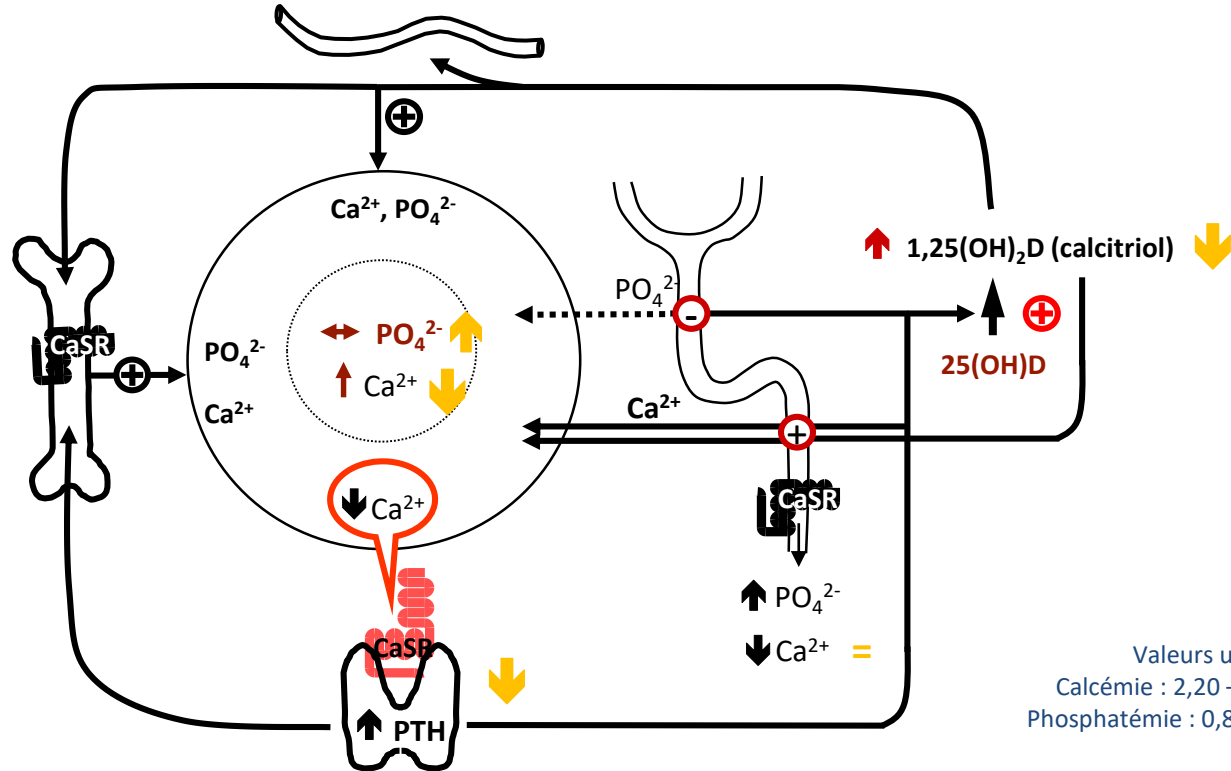
Métabolisme phospho-calcique



CaSR : Calcium sensing receptor
PTH : parathormone

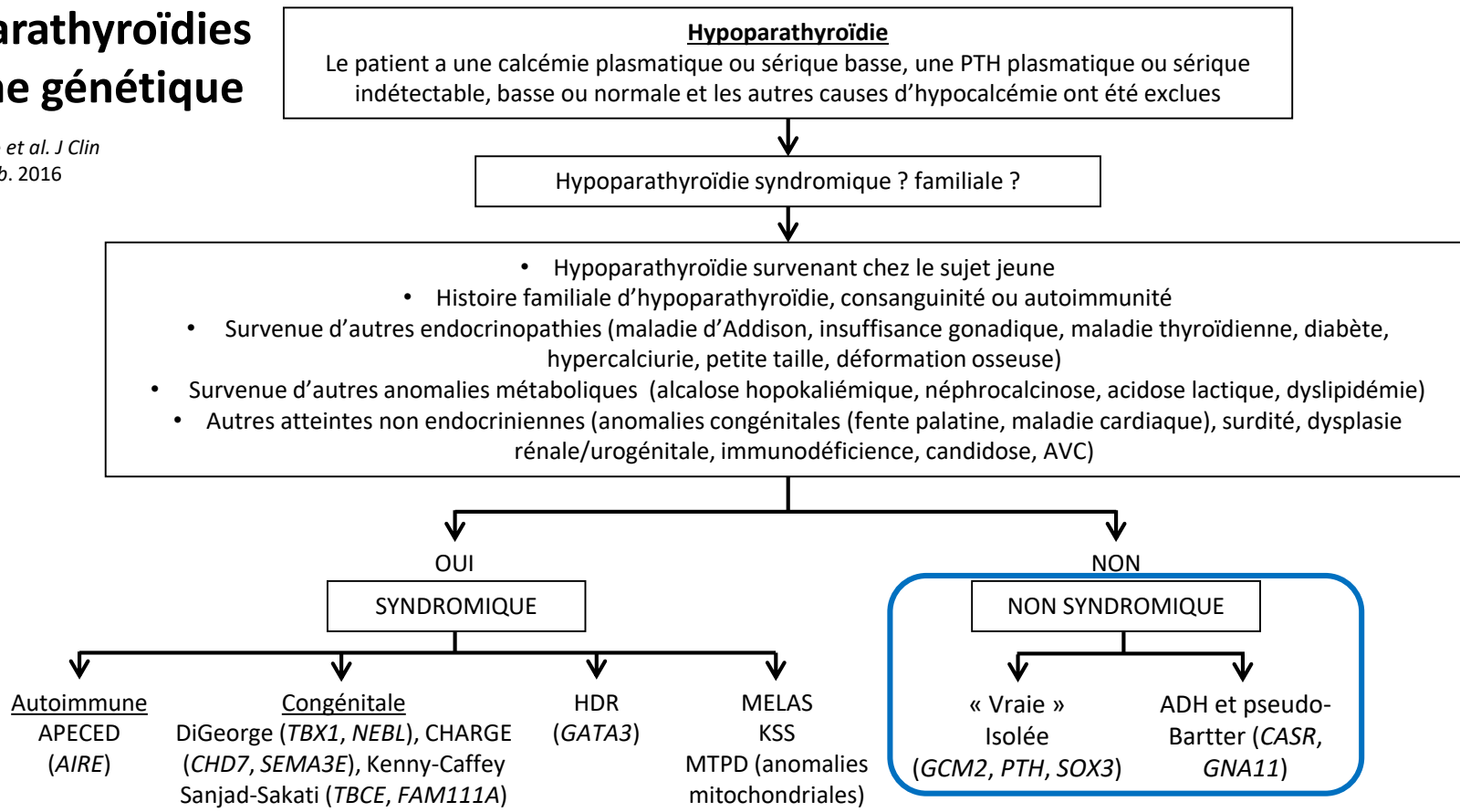
Valeurs usuelles
Calcémie : 2,20 – 2,60 mmol/L
Phosphatémie : 0,80 – 1,45 mmol/L

Métabolisme phospho-calcique

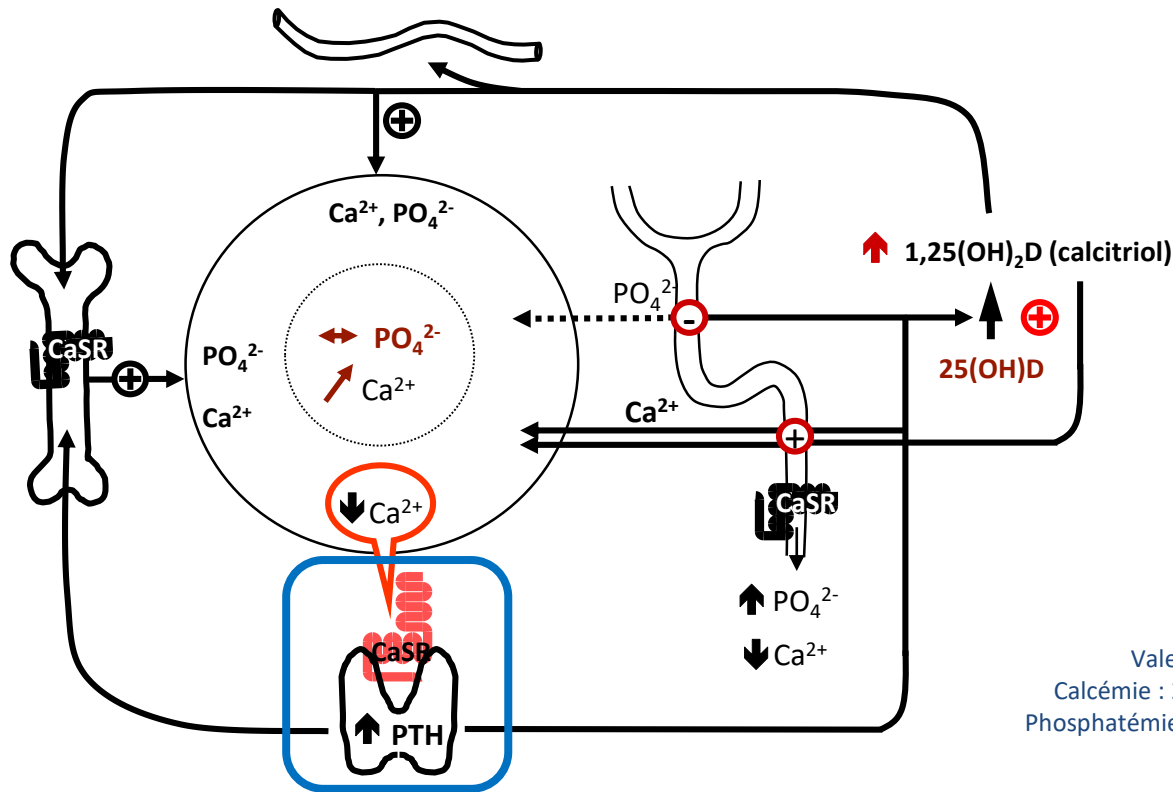


Valeurs usuelles
Calcémie : 2,20 – 2,60 mmol/L
Phosphatémie : 0,80 – 1,45 mmol/L

Traduit de Clarke *et al.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2016



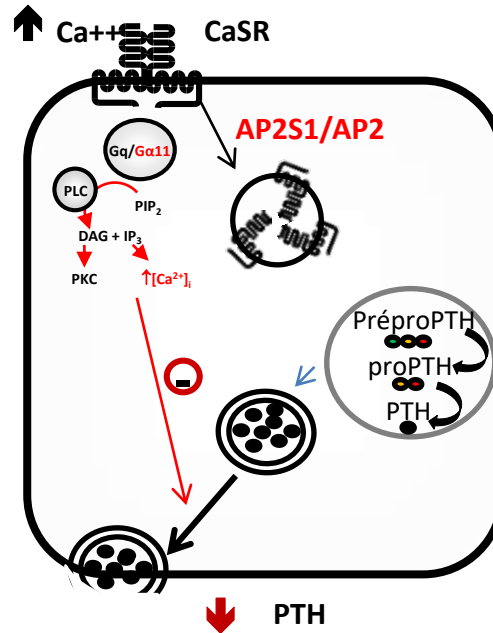
Métabolisme phospho-calcique



CaSR : *Calcium sensing receptor*
PTH : parathormone

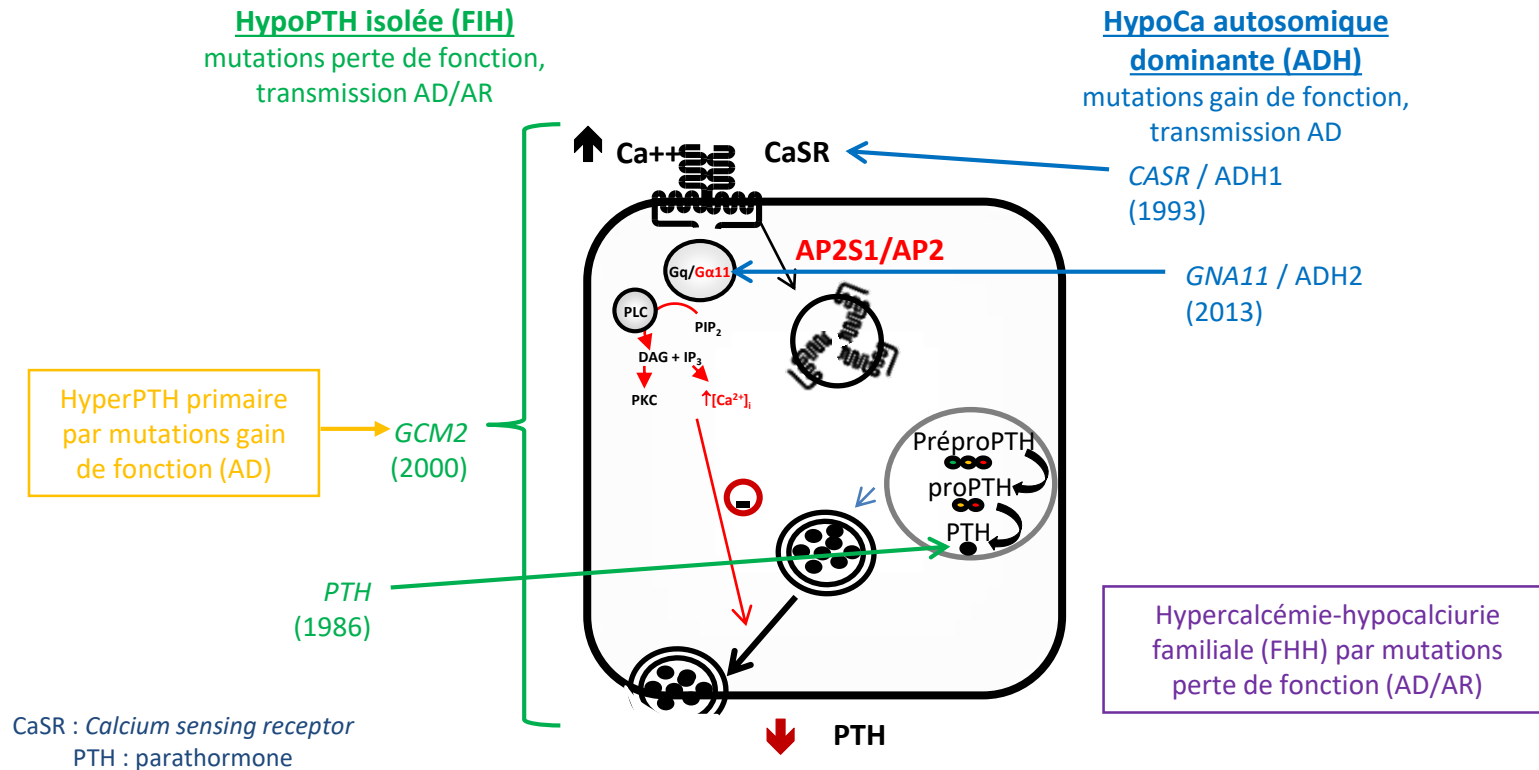
Valeurs usuelles
Calcémie : 2,20 – 2,60 mmol/L
Phosphatémie : 0,80 – 1,45 mmol/L

Régulation de la sécrétion de la PTH



CaSR : *Calcium sensing receptor*
PTH : parathormone

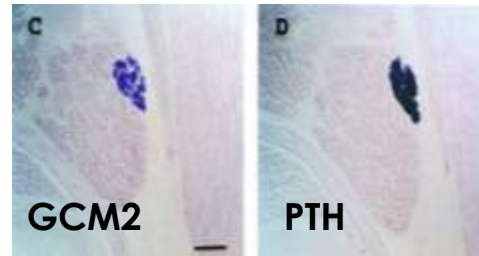
Régulation de la sécrétion de la PTH





GCM2 : Glial cells missing transcription factor 2 (GCMB)

- Gène *GCMB* (2000/2001)
 - ✓ Orthologue humain de *drosophila Glial cells missing* (dGCM)
 - ✓ 6p24.2, cinq exons, 506 acides aminés
- Protéine GCMB : facteur de transcription
 - ✓ Un domaine de liaison à l'ADN et deux domaines de transactivation
- Exprimé dans les glandes parathyroïdiennes principalement

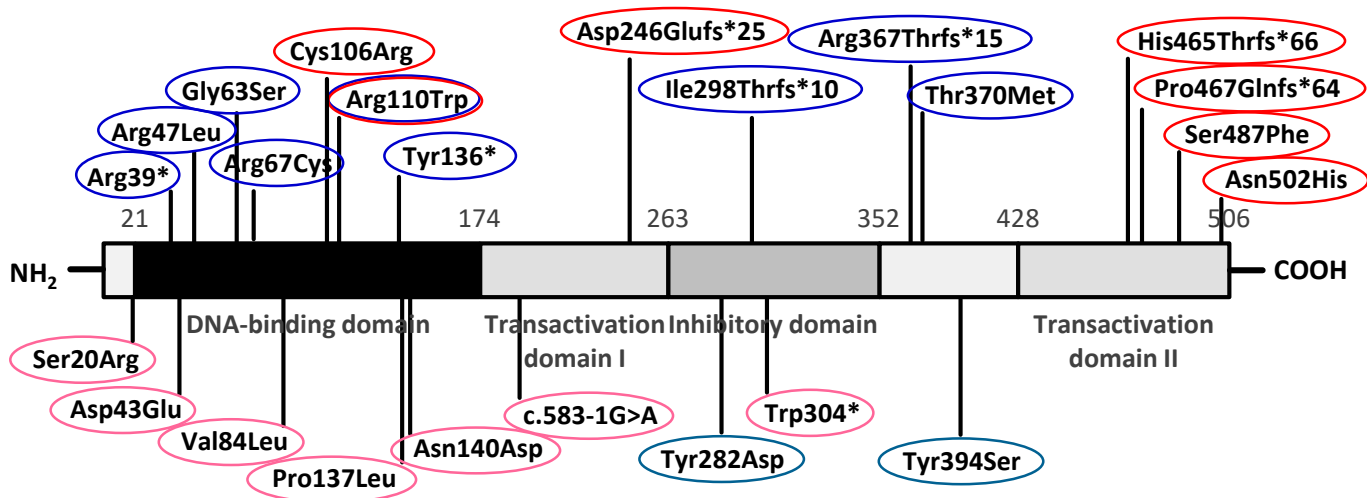


Souris E16.5

- Maintien de la différenciation et survie des cellules parathyroïdiennes, régulation expression du CaSR
- Transmission autosomique **dominante** (dominant négatif) / **récessive** (perte de fonction)

GCM2 et hypoparathyroïdie

17 mutations : 10 **AR**, 6 **AD**, 1 **AR + AD**



Six cohortes

Maret *et al*, 2008

10 familles (4 AD, 6 AR) + 10 sporadiques : pas de mutation

Bowl *et al*, 2010

12 familles (AR) : 4 mutations

Mitsui *et al*, 2014

1 famille, 19 sporadiques : 2 mutations (1 sporadique, 1 familiale)

García-Castaño *et al*, 2021

13 patients : 1 mutation

Canaff *et al*, 2022

2 familles hypoPTH, 19 familles hyperPTH

PTH

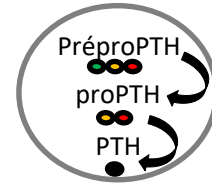
- 11p15.3, 3 exons, 813 pb, 115 acides aminés
- 9 familles, 9 mutations depuis 1990
- Défauts de production :

Synthèse / épissage : absence d'exon 2, [AR](#), 1992

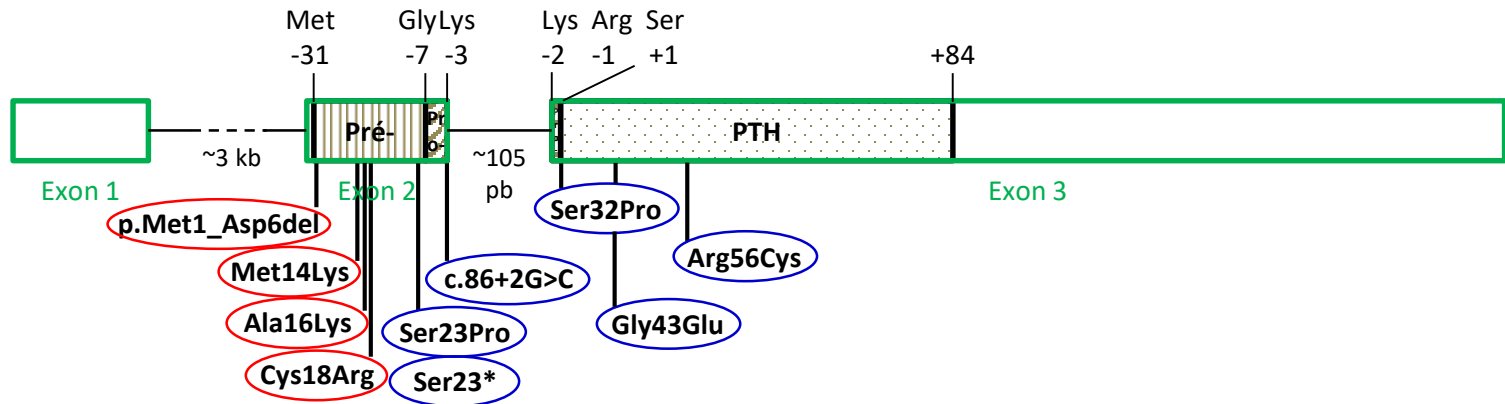
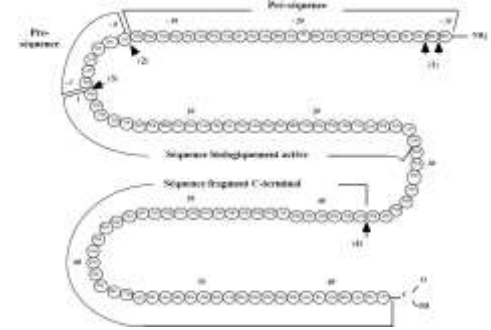
↑ Dégradation, pas de clivage prepro → pro-PTH : Ser23Pro, [AR](#), 1999 ; Ser23*, [AR](#), 2012

Adressage vers le RE et mort cellulaire : Cys18Arg, [AD](#), 1990 et 2001 ; Met14Lys, [AD](#), 2017 ; Ala16Lys, [AD](#), 2022

- Défaut d'activation du récepteur de la PTH : Arg56Cys, [AR](#), 2015 ; Ser32Pro, [AR](#), 2020 ; Gly43Glu, [AR](#), 2022



Réticulum
endoplasmique





PTH

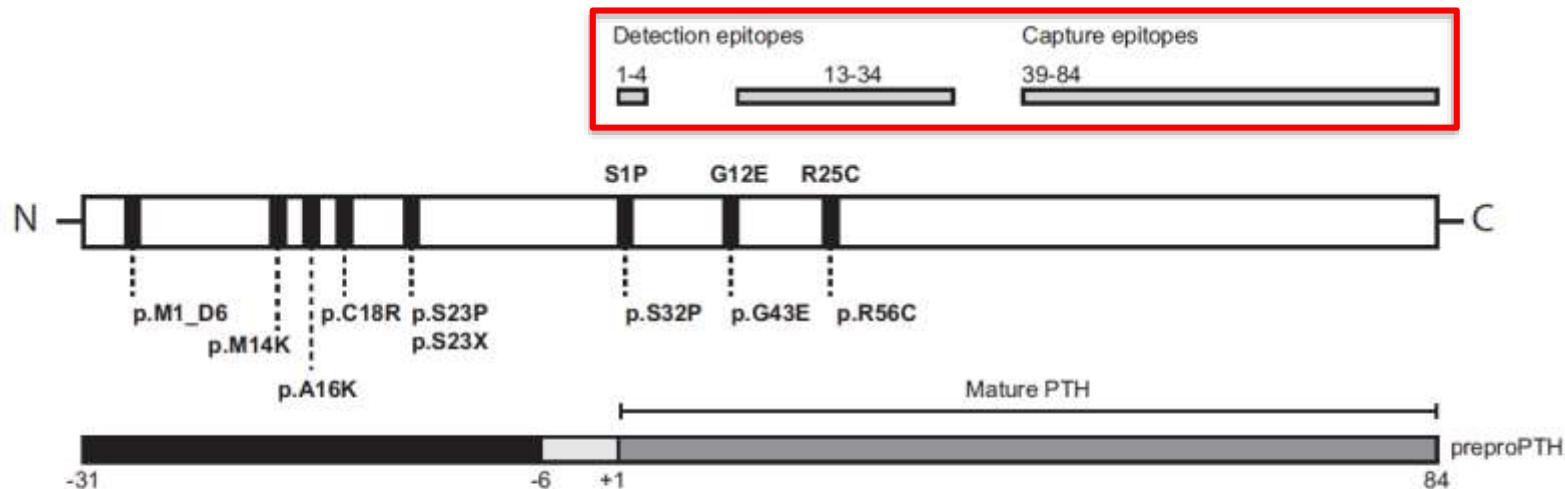
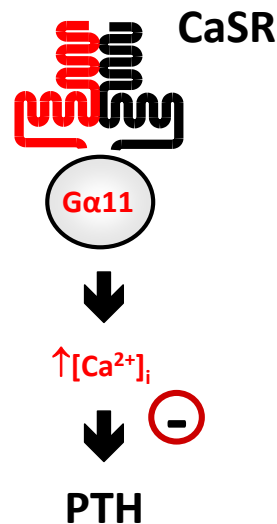


Figure 2. Schematic representation of the parathyroid hormone (PTH) protein. The complete preproparathyroid hormone (preproPTH) molecule is shown in the center with positions of point mutations that affect the protein shown beneath the figure; positions of the 3 mutations that cause bioinactive PTH are also depicted above the figure in the mature, PTH 1-84 molecule. The lower figure shows preproPTH, which consists of 115 amino acids; the specific regions comprise a 25-amino acid pre sequence (-31 to -7), a 6-amino acid pro sequence (-6 to -1), and 84-amino acid mature PTH molecule (+1 to 84). The upper figure shows epitopes used for detection of whole PTH (1-4) or intact PTH (13-34) as well as the epitope used to capture PTH fragments (39-84) in conventional sandwich assays.



Autosomal dominant hypocalcemia (ADH)

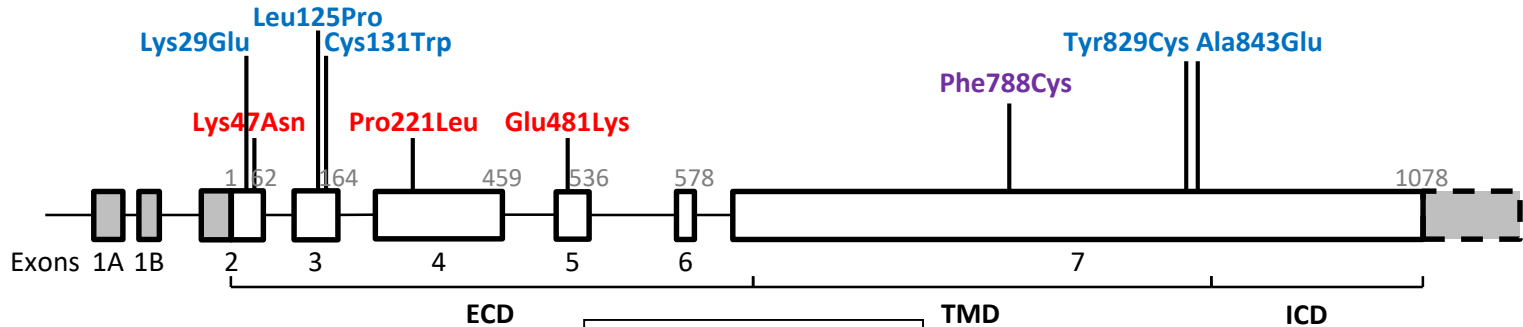
- Mutations **gain de fonction**, transmission **autosomique dominante**
- PTH normale à basse, hypocalcémie
- **Type 1 = *CASR* ; type 2 = *GNA11***
 - ✓ Mutations activatrices *CASR* : ~30% asymptomatique, ~40% paresthésies, tétanie, épilepsie, hypocalcémie sévère, hyperphosphatémie, hypomagnésémie, ~10 % hypercalciurie avec néphrocalcinose ou lithiases, >35% calcifications ectopiques ou noyaux gris centraux
 - ✓ Mutations activatrices *GNA11*: pas d'hypercalciurie ni hypomagnésémie
- Pseudo-Bartter (mutations *CaSR*) : hypocalcémie hypercalciurique + acidose hypokaliémique, hypomagnésémie, pertes de sels au niveau rénal avec risque d'hypotension, hyperaldostéronisme, hyperréninémie, excrétion urinaire de prostaglandine et ses métabolites, néphrocalcinose





CASR (ADH1)

- 3q13.33-q21.1, 8 exons, 1078 AA (exon 1 alternatif, non codant)
- Expression ubiquitaire (parathyroïde et tubules rénaux ++)
- RCPG homodimérique
- ~100 mutations activatrices (<http://www.casrdb.mcgill.ca/> ; Gorvin et al. *J Mol Endocrinol.* 2019), 95% faux sens, 52% ECD, 41 % TMD

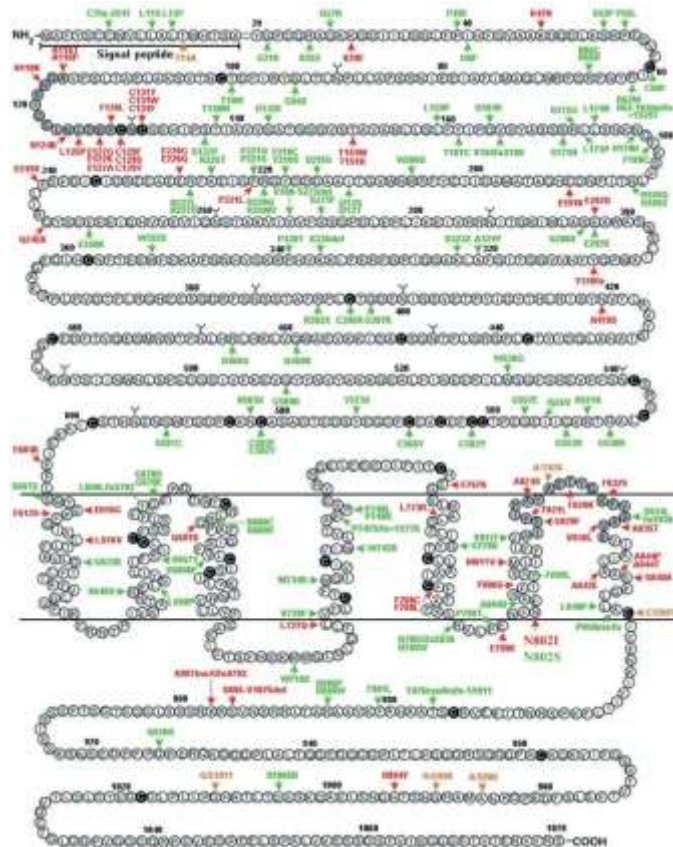


ECD: extracellular domain
TMD: transmembrane domain
ICD: intracellular domain

HypoMg, PTH limite basse
Mg N, PTH ↑↑ si hypoCa
Pseudo-Bartter

Vahe et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017
Gorvin et al. *J Mol Endocrinol.* 2019

CASR (ADH1)

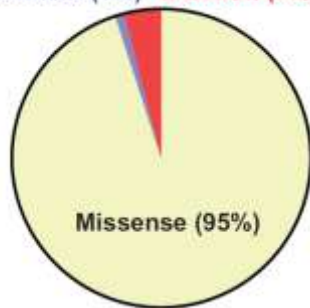


ADH1 mutations

Ser895fs*939,
Ser895_Val1075del,
Ser901fs*977
Leu968fs*977

Gln934*

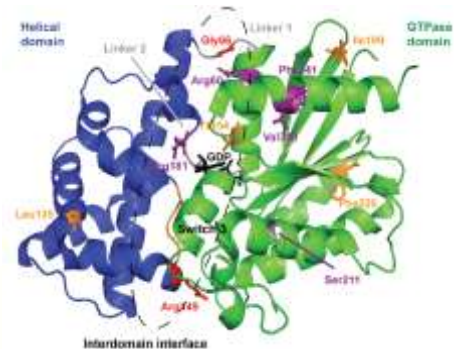
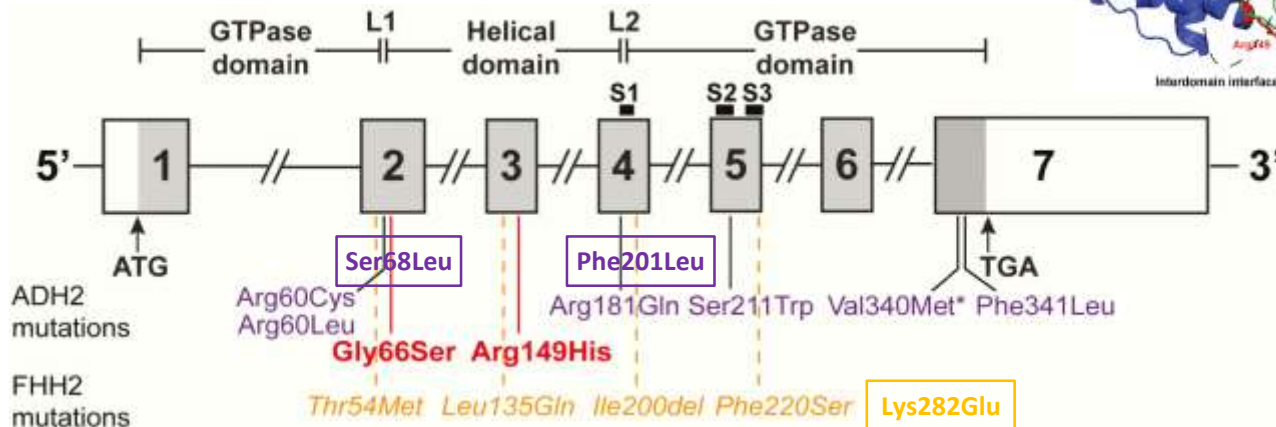
Nonsense (1%) Deletion (4%)



Activating mutations in ADH1
Inactivating mutations in FHH
Polymorphisms

GNA11 (ADH2)

- 19p13.3, 7 exons, protéine $G\alpha_{11}$ de 359 AA ; expression ubiquitaire
- 8 mutations activatrices



Mélanome uvéal
(somatique, driver)
(Jager et al. Nat Rev Dis Primers. 2020)

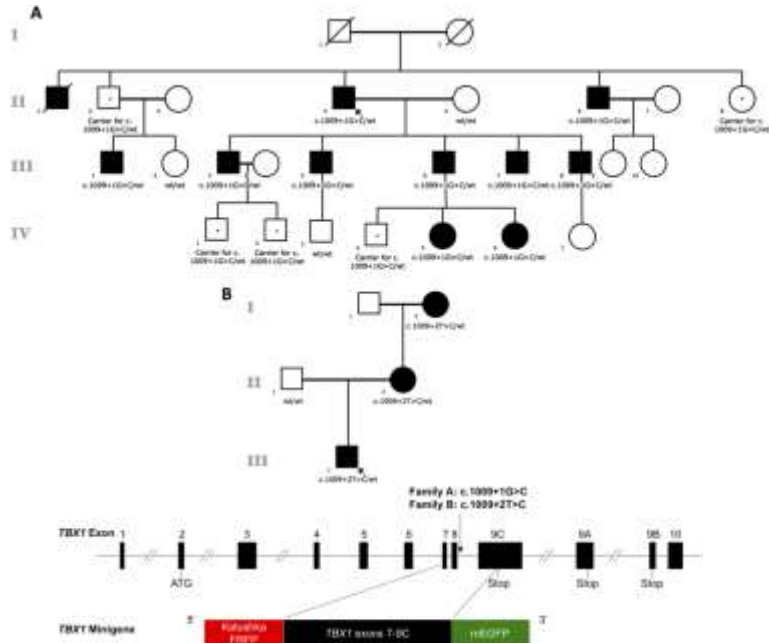
Gly48
Arg183 Gln209
Phacomatose pigmento-vasculaire,
mélanocytose dermique extensive (mosaïque)
(Thomas et al. J Invest Dermatol. 2016)

Gaynor et al. Endocr Connect. 2020



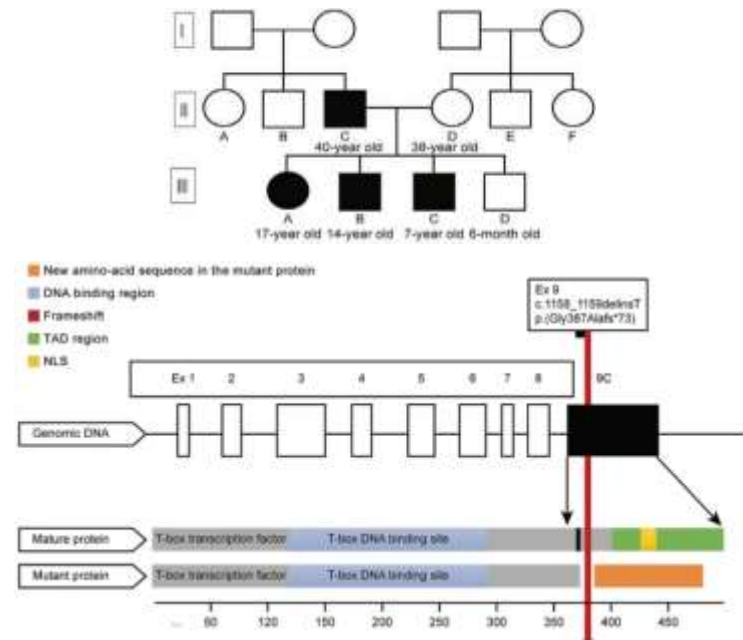
TBX1

- HypoPTH isolée, transmission AD
- 2 familles, 14 individus atteints



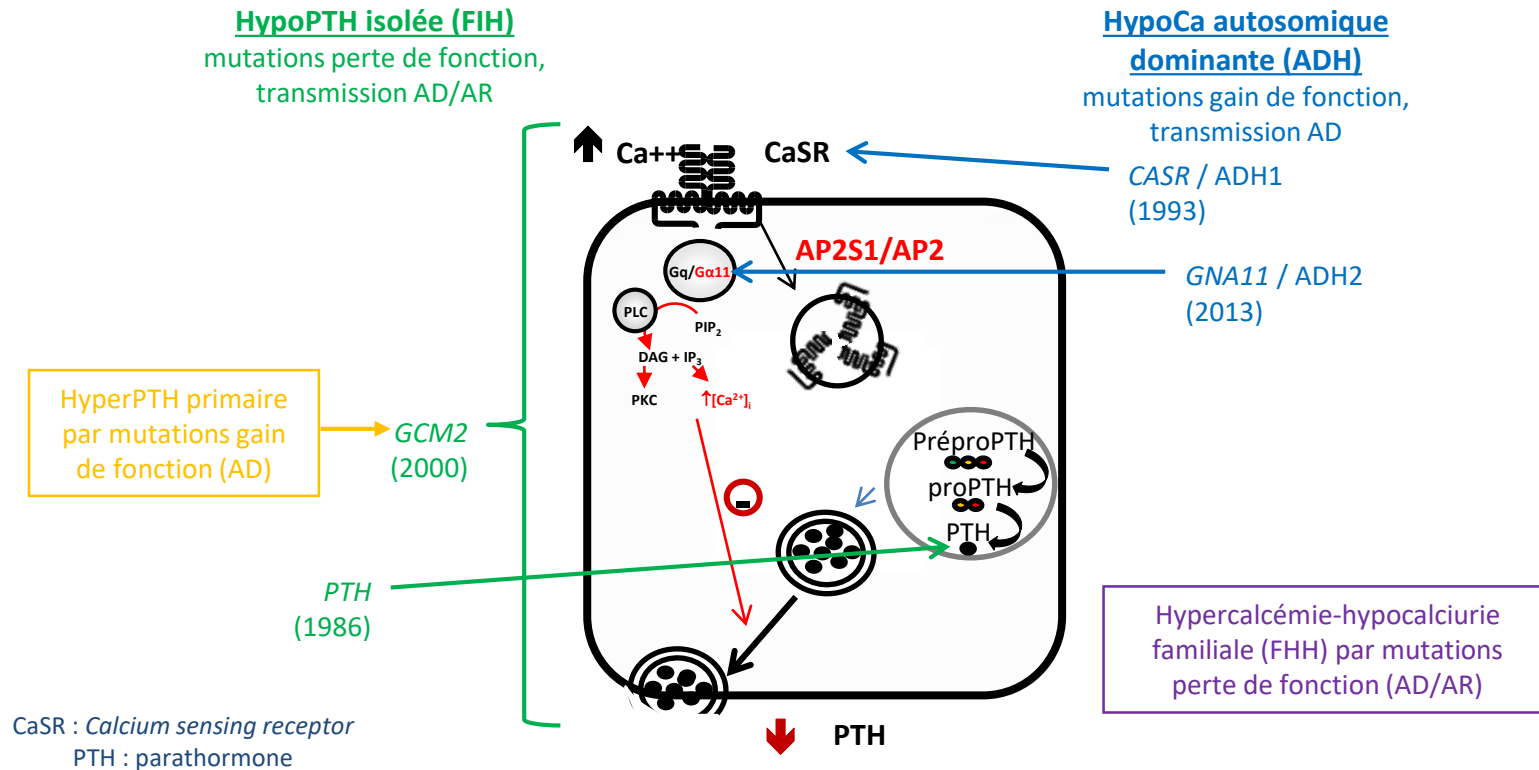
Li et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018

- HypoPTH isolée + surdité
- 1 famille, 4 individus



Alghamdi et al. J Endocr Soc. 2019

Régulation de la sécrétion de la PTH





Merci de votre attention