

ETUDE DU CARYOTYPE DE TROIS CAS FAMILIAUX D'OSTEODYSTROPHIE HEREDITAIRE D'ALBRIGHT

par E. MAILLARD, J.P. FARRIAUX, A. DEMINATTI, R. WALBAUM et G. FONTAINE

Les auteurs apportent les résultats de l'étude chromosomique de trois cas de pseudo-hypoparathyroïdisme d'Albright observés dans une même fratrie. Le caryotype est normal. La localisation du gène de cette affection héréditaire est encore incertaine.

La constatation chez une femme et chez trois de ses quatre enfants d'une ostéodystrophie d'Albright nous a permis une étude chromosomique du pseudo-hypoparathyroïdisme.

Patricia T..., 3 ans, hospitalisée à la Clinique Pédiatrique pour crises convulsives et retard psychomoteur, présente un tableau clinique associant :

- des anomalies morphologiques : obésité, brachymétopie, calcifications sous-cutanées ;
- des convulsions ;
- une oligophrénie ;
- Une hypocalcémie avec hyperphosphorémie et hypocalciurie ne réagissant pas à la parathormone.

Cet ensemble permet de poser le diagnostic de pseudo-hypoparathyroïdisme.

Pascal T..., 4 ans, frère aîné de Patricia, a été hospitalisé également ; il présente exactement la même symptomatologie clinique et biologique que sa sœur.

Chez Nadine T..., 18 mois, hospitalisée pour un bilan systématique, on retrouve exactement le même tableau. La brachymétopie cependant est absente.

Devant ces 3 cas de pseudo-hypoparathyroïdisme, nous avons tout d'abord étudié les dermatoglyphes :

PATRICIA :

Main droite :

- paume : triradius axial en position t. Indice de Cummins : 31, pelote en 9 (p9) ;
- doigts : I, II, III, IV : tourbillon ; V : boucle cubitale.

Main gauche :

- paume : triradius axial en position t. I.C. : 27. Présence d'un triradius accessoire, p7 ;
- doigts : I, boucle cubitale ; II, boucle radiale ; III, IV, tourbillon ; V, boucle cubitale.

PASCAL :

Main droite :

- paume : t ; I.C. : 24 ; p7 ;
- doigts : I, II, T. ; III, IV, V : B.C.

Main gauche :

- paume : t ; I.C. : 25 ; p7, p8 triradius accessoire ;
- doigts : I, II, T. ; III, IV, V : B.C.

NADINE :

Main droite :

- paume : t ; I.C. : 25 ; p7 ;

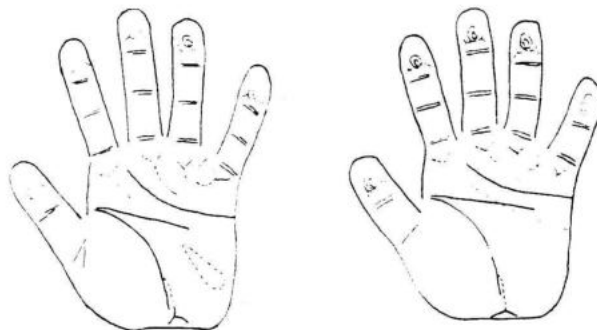


FIG. 1. — Etude des dermatoglyphes : à gauche, main normale ; à droite, main de Nadine T...

— doigts : I, II, III, IV : T ; V : B.C. ;

Main gauche :

— paume : t ; I.C. : 20 ; p7 ;

— doigts : I, II, III, IV : T ; V : B.C.

Au total, il faut noter :

— la situation normale du triradius axial dans les trois cas ;

— l'augmentation de fréquence nette des tourbillons au niveau des doigts.

FORBES (1964) (4) a observé dans 19 cas de pseudo-hypoparathyroïdisme et de pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme des anomalies des dermatoglyphes ressemblant à celles du syndrome de Turner quoique moins marquées :

— la position en t' ou t'' du triradius axial dans la moitié des cas, que nous n'avons pas retrouvée ;

— une tendance à l'orientation verticale des figures des extrémités digitales, présente chez nos malades ;

— nous n'avons pas retrouvé, par contre, l'augmentation de fréquence des figures hypothénariennes.

L'étude chromosomique a été faite par culture de sang périphérique selon la microméthode simplifiée de LEJEUNE.

PATRICIA :

17 cellules examinées, comportant 46 chromosomes. Les 4 caryotypes réalisés sont normaux XX.

PASCAL :

16 cellules examinées, toutes à 46 chromosomes. Les 3 caryotypes sont normaux XY.

NADINE :

17 cellules examinées, à 46 chromosomes. Les quatre caryotypes sont normaux XX.

Devant ces 3 cas de pseudo-hypoparathyroïdisme, l'enquête génétique aurait été très intéressante. Mais elle fut très limitée, les parents de nos enfants ayant été recueillis tous les deux en bas âge par l'Assistance Publique.

Nos constatations portent sur le frère aîné, le père et la mère.

— Patrick T..., 7 ans, aîné de cette famille de 4 enfants, ne présente aucun trouble clinique, biologique ni radiologique.



FIG. 2. — Caryotype de Nadine T...

— Le père, Jean, 32 ans, a un phénotype normal. Il faut noter cependant l'existence d'une brachymétopie affectant essentiellement le 4^e métacarpien gauche. Le bilan phosphocalcique est normal.

— La mère, Andrée, 29 ans, n'a pas d'antécédents pathologiques connus, mais l'examen objective un tableau de pseudo-pseudohypoparathyroïdisme caractérisé par l'existence :

- d'un nanisme avec faciès rond et cou court ;
 - des calcifications sous-cutanées ;
 - d'une obésité ;
 - et d'un retard mental.
- Le bilan phosphocalcique est normal ;
- la brachymétopie est absente.

Nous nous trouvons donc devant une famille de 4 enfants dont 3 (2 filles et 1 garçon) ont une pseudo-hypoparathyroïdie, la mère présentant un pseudo-pseudohypoparathyroïdisme.

On peut donc affirmer que la maladie est héréditaire et ce fait est admis depuis 1950. ELRICK et collaborateurs conféraient alors au pseudo-hypoparathyroïdisme une origine génétique, s'appuyant sur les cas de transmission de mère à enfant et notamment sur le cas de TALBOT (cité in SCHWARZ) (2), où il y a atteinte de 2 jumeaux univitellins.

Il s'agit donc d'une maladie héréditaire, dominante, car dans tous les cas où la maladie est transmise de parent à enfant, un seul des parents étant atteint, l'on trouve dans la descendance une proportion équivalente d'enfants malades et d'enfants sains, et non liée au sexe puisque les filles et les garçons sont atteints, ce qui n'exclut pas la possibilité d'une localisation sur un chromosome sexuel.

Les caryotype de nos trois malades sont normaux. Il a été dans cette maladie peu étudié mais toujours trouvé normal : seul JANCAR (1965) (5) a signalé dans un cas de pseudo-pseudohypoparathyroïdisme, l'existence de satellites volumineux sur un chromosome 15, anomalie que nous n'avons pas retrouvée chez nos malades.

A noter également un cas de SCHWARZ où coexistait un syndrome de Turner et un pseudo-pseudohypoparathyroïdisme. En dehors de l'anomalie des hétérochromosomes XO, on ne relevait aucune anomalie du caryotype.

On peut donc écarter l'existence d'une anomalie chromosomique responsable de la maladie, encore faut-il connaître les limites des techniques actuelles. En effet, on admet qu'une perte ou un gain de substance sur un chromosome moyen ou grand doit être de l'ordre de 10 % de la longueur de l'élément pour pouvoir être décelé avec certitude.

La maladie est donc d'origine génétique. ELRICK pensait qu'il y avait 3 gènes responsables déterminant :

- l'un la chondrodysplasie,
- le second la tendance du tissu sous-cutané à la calcification,
- le troisième enfin, la résistance à la parathormone.

Le crossing over au moment de la méiose expliquait la ségrégation des gènes et, par voie de conséquence, l'atteinte plus ou moins sévère des descendants. Le pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme n'était alors pas connu.

Mais devant l'existence de familles où le pseudo-hypoparathyroïdisme et le pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme apparaissent simultanément, en présence de cas, comme dans notre famille, de transmission de pseudo-hypoparathyroïdisme par un parent atteint de pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme, et devant la présence dans 6 familles de beaucoup d'enfants atteints nés de parents sains, il semble très probable qu'un seul gène soit responsable du pseudo-hypoparathyroïdisme et du pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme.

A côté des cas familiaux, il existe de nombreux cas sporadiques. Certes, beaucoup d'entre eux n'apparaissent comme tels que par suite d'une étude insuffisante de la famille, mais leur fréquence fait penser à des mutations plus qu'à une dominance irrégulière. On doit d'ailleurs s'attendre, dans ces maladies, à un nombre important de mutations car, en raison de la diminution de la fécondité surtout chez les sujets mâles, une sélection rigoureuse se fait contre le gène. Et nous savons que dans les maladies héréditaires avec sélection augmentée, le taux de mutation est élevé si la fréquence de la maladie reste stable ou s'accroît.

Reste à envisager la question de la localisation du gène pathologique sur un autosome ou un hétérochromosome, en l'occurrence l'X, car si le gène se trouvait sur l'Y, seuls les garçons seraient atteints.

Si nous considérons la sex ratio du pseudo et du pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme, on trouve dans les cas familiaux 2 filles atteintes pour 1 garçon. D'autre part, on ne connaît pas de transmission certaine de père à fils.

Ces deux constatations plaident en faveur d'une localisation sur l'X.

Dans les cas sporadiques, on retrouve les mêmes proportions : 2 filles pour 1 garçon. Ce fait affermit encore l'hypothèse d'une localisation sur l'X car

les filles ayant deux fois plus d'X que les garçons, ont plus de chance de recevoir un X porteur d'un gène muté.

La localisation du gène sur l'X reste cependant actuellement difficile à prouver, la maladie ne provenant pas souvent des hommes.

L'étude de notre famille pose un problème particulier. En effet, la mère qui a un pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme ne présente pas la brachymétabasie, le père l'a ainsi que deux des enfants.

Ce fait ne doit pas nous étonner car si la brachymétabasie est retrouvée dans plus de 50 % des cas de pseudo-hypoparathyroïdisme, elle n'est pas constante, et d'autre part cette anomalie est fréquente dans une population normale. Il s'agit d'un caractère dominant autosomique, ce qui explique sa présence chez deux enfants sur quatre.

L'examen de ces cas familiaux d'ostéodystrophie d'Albright permet de confirmer les conceptions actuelles, à savoir :

— que le pseudo-hypoparathyroïdisme et le pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme sont des maladies héréditaires dominantes ;

— que le même gène est responsable des deux formes ;

— que la dominance est irrégulière ;
— et que le caryotype est normal.

Travail du Service de Pédiatrie
de la Cité Hospitalière :

Professeur Agr. G. FONTAINE,

et du Laboratoire de Cytogénétique
de la Faculté de Médecine :

Professeur Agr. A. DEMINATTI.

*
**

BIBLIOGRAPHIE

Les principales références peuvent être consultées dans les publications suivantes :

- 1) DEROUBAIS-TELLA P. — *L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright*. Thèse Lille, 1965.
- 2) SCHWARZ G. — *Pseudohypoparathyreoidismus und pseudo-pseudo-hypoparathyreoidismus*. Springer-Verlag, Berlin, 1964, 1 vol.
- 3) ELRICK H., ALBRIGHT F., BARTTER F.C., FORBES A.P., REEVES J.D. — Further studies on pseudo-hypoparathyroidism report of 4 new cases. *Acta Endocr.*, 1950, 5, 199-225.
- 4) FORBES A.P. — Finger-prints and palm-prints (dermatoglyphics) and palmar flexion creases in gonadal dysgenesis, pseudo-hypoparathyroidism and Klinefelter's syndrom. *New Engl. J. Med.*, 1964, 270, 1268-1277.
- 5) JANCAR J. — Cerebro-metacarpo-metatarsal dystrophy (pseudo-pseudo-hypoparathyroidism) with chromosomal anomaly. *J. Med. Genet.*, 1965, 2, 32-37.
- 6) SCHWARZ G., BAHNER F. — Die genetik des pseudo-hypoparathyreoidismus und des pseudo-pseudo-hypoparathyreoidismus. *Radiology*, 1962, 78, 388-393.

* * *