

Rachitismes

Transition et suivi adulte

Dr SENS Nicolas

Rappel physiopathologique

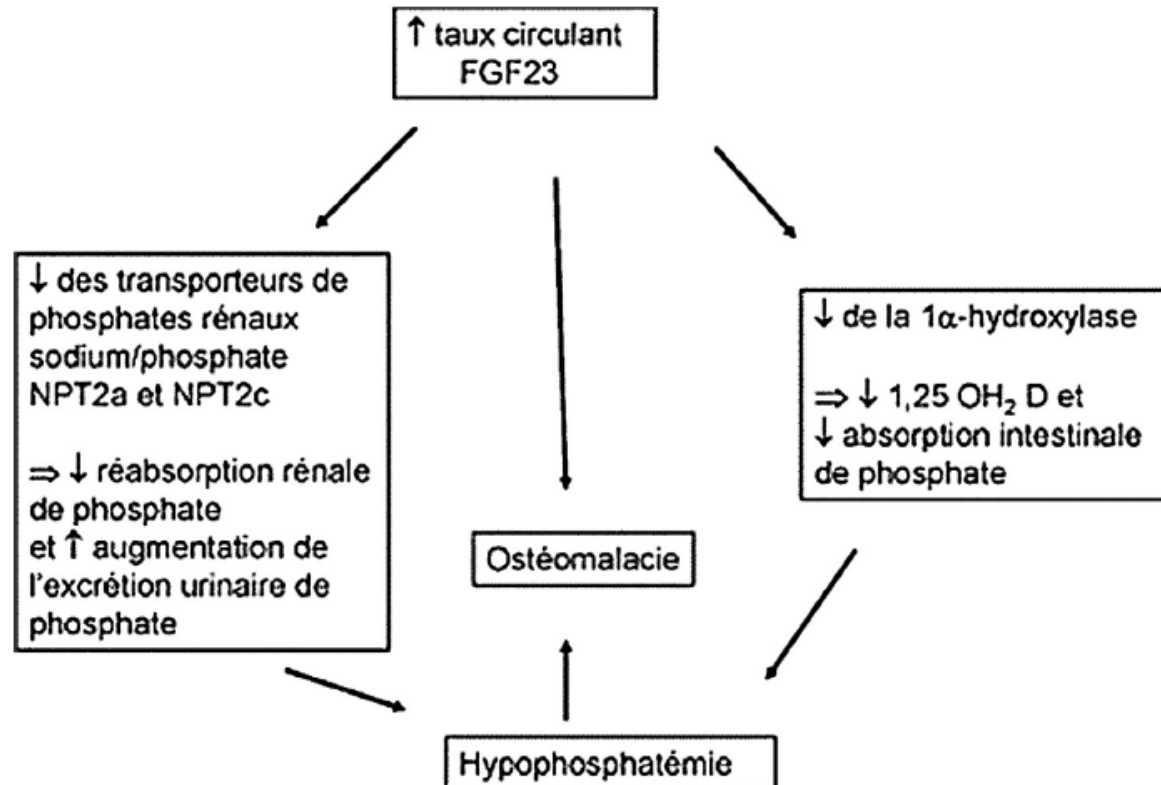


Fig. 3. Effets du FGF-23 sur la régulation des phosphates.

Généralités : Hypophosphatémie chronique

	Phosphaturie haute		Phosphaturie basse
	FGF23 dépendant	FGF23 indépendant (hypercalciurie ou N)	
familial	XLH ADHR ARHR <i>(dysplasie fibreuse)</i>	Transportopathies SLC34A1 (NaPi-IIa) SLC34A3 (NaPi-IIc) CLCN5	VDDR1A VDDR1B VDDR2
acquis	<i>Ostéomalacie</i> Oncogénique Médicamenteuse (ténofovir, acide valproïque, fer IV)	Tubulopathies proximales (sd de Fanconi) (+glycosurie, protéinurie, acidose métabolique)	<i>Diminution apports</i> Carences en vitamine D Malabsorption intestinale nutrition parentérale Hépatopathie chronique OH

Généralités : Hypophosphatémie chronique

	Phosphaturie haute		Phosphaturie basse
	FGF23 dépendant	FGF23 indépendant (hypercalciurie ou N)	
familial	XLH ADHR ARHR <i>(dysplasie fibreuse)</i>	Transportopathies SLC34A1 (NaPi-IIa) SLC34A3 (NaPi-IIc) CLCN5	VDDR1A VDDR1B VDDR2
acquis	<i>Ostéomalacie</i> Oncogénique Médicamenteuse (ténofovir, acide valproïque, fer IV)	Tubulopathies proximales (sd de Fanconi) (+glycosurie, protéinurie, acidose métabolique)	<i>Diminution apports</i> Carences en vitamine D Malabsorption intestinale nutrition parentérale Hépatopathie chronique OH

Généralités : différents type de rachitisme

Tableau 3
Diagnostics différentiels biologiques des rachitismes hypophosphatémiques.

Phénotype	Phosphatémie	Phosphaturie	Calcémie	Calciurie	PAL	25 OH D	1,25 (OH)2 D	PTH	FGF-23
<i>Rachitismes hypophosphatémiques dépendants du FGF 23</i>									
Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X par mutation <i>PHEX</i>	↓↓	↑	N	↓	↑	N	N/↓	N	N/↑
Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant par mutation du <i>FGF-23</i>	↓↓	↑↑	N	↓	↑	N	N/↓	N	N/↑
Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif par mutation de <i>DMP1</i>	↓↓	↑↑	N	↓	↑	N	N/↓	N	N/↑
Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif par mutation de <i>ENPP1</i>	↓↓	↑↑	N	↓	↑	N	N/↓	N	N/↑
<i>Rachitismes hypophosphatémiques indépendants du FGF 23</i>									
Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie par mutation de <i>SCL34A3</i>	↓↓	↑↑	N	↑	↑	N	↑	N/↓	N
Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec néphrolithiase et ostéoporose par mutation de <i>SCL34A1</i>	↓↓	↑↑	N	↑	↑	N	↑	N/↓	N
Rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X (syndrome de Dent) par mutation de <i>CLCN5</i>	↓↓	↑↑	N	↑↓	↑	N	↑	N/↓	N
<i>Rachitismes/ostéomalacies hypophosphatémiques acquises</i>									
Ostéomalacie par tumeur oncogénique	↓	↑	N	N/↓	↑	N	↓	N/↑/↓	N/↑
Dysplasie fibreuse	↓/N	↑/N	N	N	N	N	N/↓	N/↑/↓	N/↑

épidémiologie

- XLH
 - Rachitisme familial le plus fréquent (80%)
 - Prévalence de 1,7/100 000 enfants à 4,8 /100 000 sujets
 - PHEX

Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016;174:125–36

Motifs de CS à l'âge adulte

- Non connu :
 - À partir de la 3^{ème} décennie
 - Signes peu spécifiques : asthénie, fatigabilité musculaire proximale, douleurs diffuses (ostéomalacie), arthrose précoce, ossification des enthèses (enthésopathies), mauvais état bucco-dentaire (lacunes, alvéolyses)
 - Déformation des membres inférieurs depuis l'enfance, petite taille
 - Fractures ou fissures osseuses radiologiques
 - surdité


Diagnostic

- hypophosphatémie par fuite rénale de phosphate sélective : phosphaturie élevée inadaptée à la phosphatémie sans glycosurie ou protéinurie *et* taux de réabsorption du phosphate (TRP) bas
- PTH normale ou élevée
- calcémie normale ou à la limite inférieure de la normale
- concentration sanguine de FGF23 intact augmentée ou à la limite supérieure de la normale (inadaptée à la phosphatémie basse)
- *Éliminer diagnostic différentiels : TIO/hypera secondaire/ tubulopathies proximales*
- Confirmation génétique

Conseil génétique

- Le patient sera informé du mode de transmission possible en fonction du défaut génétique en cause:
 - transmission dominante liée à l'X,
 - transmission autosomique dominante,
 - transmission autosomique récessive,
 - ou inconnue.

Consultation de transition

- Changement d'équipe, de référent, parfois d'hôpital  anxiogène +++
- Préparation aux changements :
 - Devenir responsable de leur suivi
 - Acceptation nouvelle équipe, nouvelles modalités
 - Connaissance de maladie
 - Connaissance enjeux différents de ceux de l'enfance

Consultation de transition

- Expliquer enjeux de la prise en charge adulte :
 - Maintenir l'état de santé
 - Préserver l'autonomie fonctionnelle
 - Assurer la continuité du suivi médical et chirurgical, coordination.
 - Adapter PEC psycho-sociale et accompagnement professionnel
 - PEC spécifiques : conseil génétique, grossesse

Professionnels impliqués

- Médecins généralistes
- Endocrinologues
- Rhumatologues
- Néphrologues
- Chirurgiens orthopédistes adultes
- Neurochirurgiens adultes
- ORL
- Ophtalmologues
- Dentistes et orthodontistes
- Biologistes
- Radiologues adultes
- Kinésithérapeutes/APA (Activité Physique Adaptée)
- Diététiciens
- Podologues
- Assistante sociale
- Psychologue
- MDPH
- Infirmière

PEC thérapeutique

- Traitement de l'ostéomalacie :
 - Analogues actifs de la vitamine D : alfacalcidol 0-2,0ug/j en 1 prise(Unalfa[®]) ou calcitriol (Rocaltrol[®])
 - Supplémentation orale de phosphate jusque 2000mg/j en 2 prises
 - Supplémentation en 25 OH vitamine D (correction d'une carence)
- À adapter à douleurs, anomalies dentaires, calciurie et PTH

Hypophosphatémie liée à l'X (XLH) Ostéomalacie oncogénique (OO)

- **Burosumab : anticorps anti-FGF23**
- FGF23 :
 - peptide synthétisé par ostéoblastes et dégradé par clivage enzymatique par PHEX
 - Maintien phosphatémie normale par fuite phosphatée urinaire
 - Agit par inhibition du transport rénal de phosphate et diminution concentration en 1-25(OH)₂Vitmanine D.
- Augmentation inappropriée par mutation inactivatrice de PHEX (XLH) ou synthèse en excès par tumeur (OO)

Hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

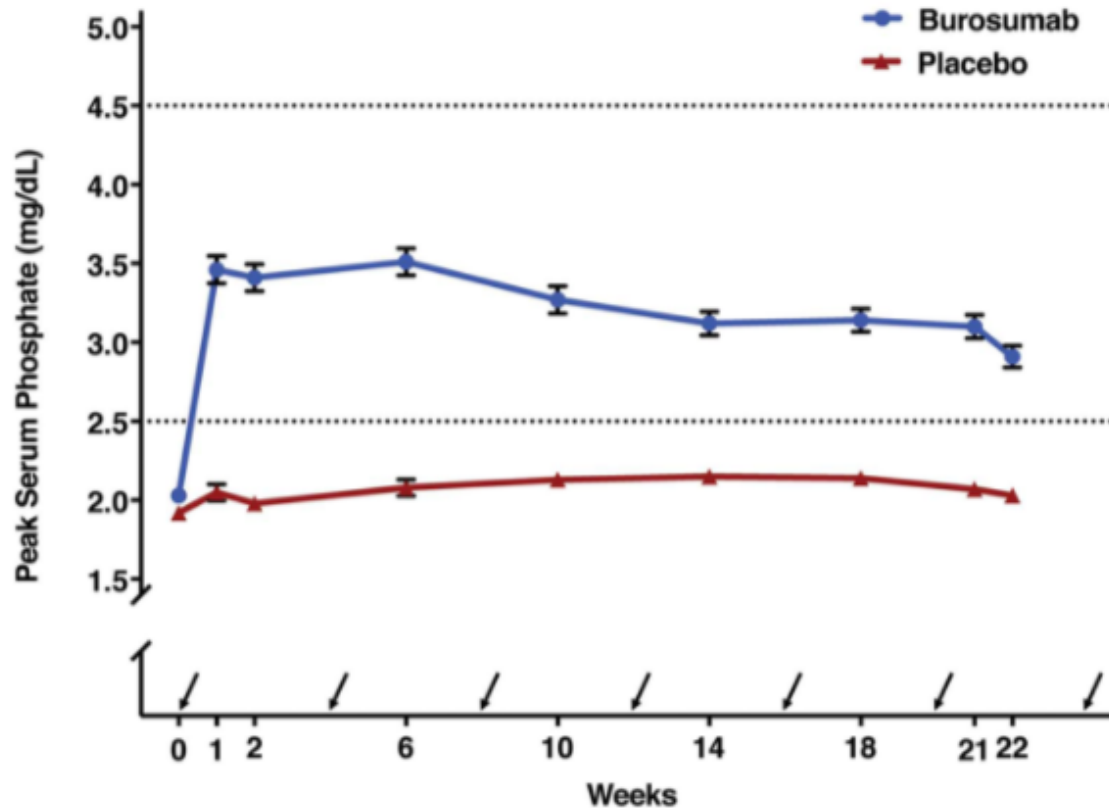
Ostéomalacie oncogénique

- Etude de phase 3, double aveugle, contrôlée versus placebo
- 134 patients randomisés
 - Bras Burosumab 1mg/kg sc / 4 semaines n=68
 - Bras Placebo sc n=66

Hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

Ostéomalacie oncogénique

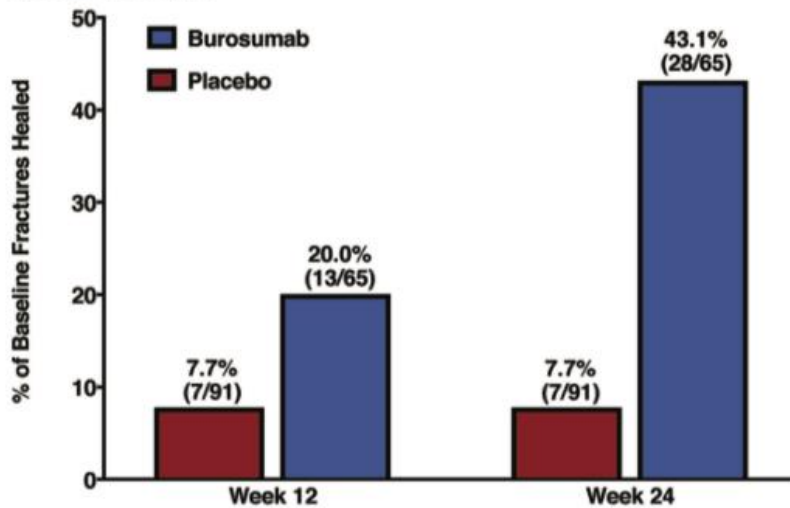
A) Serum Phosphate at Midpoint of Dosing Interval



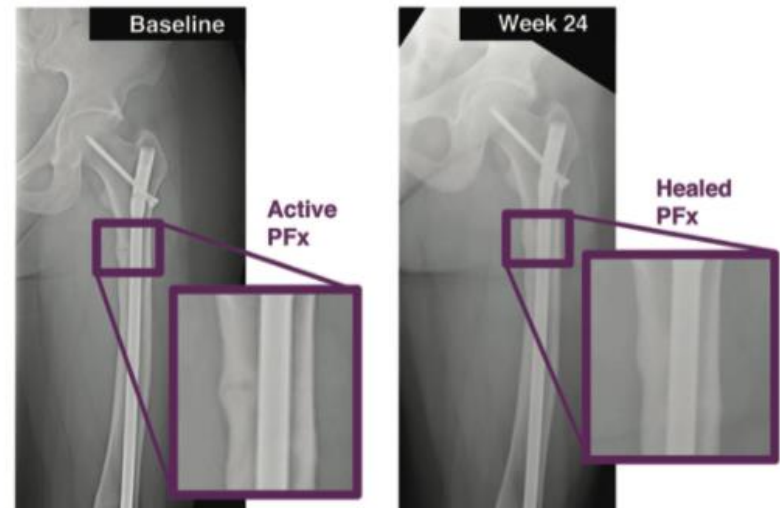
- Normalisation dès 2ème semaine
- Maintien long cours
- 94.1% Buro Nle à 24sem Vs 8% placebo

Hypophosphatémie liée à l'X (XLH) Ostéomalacie oncogénique

A) Fracture Healing



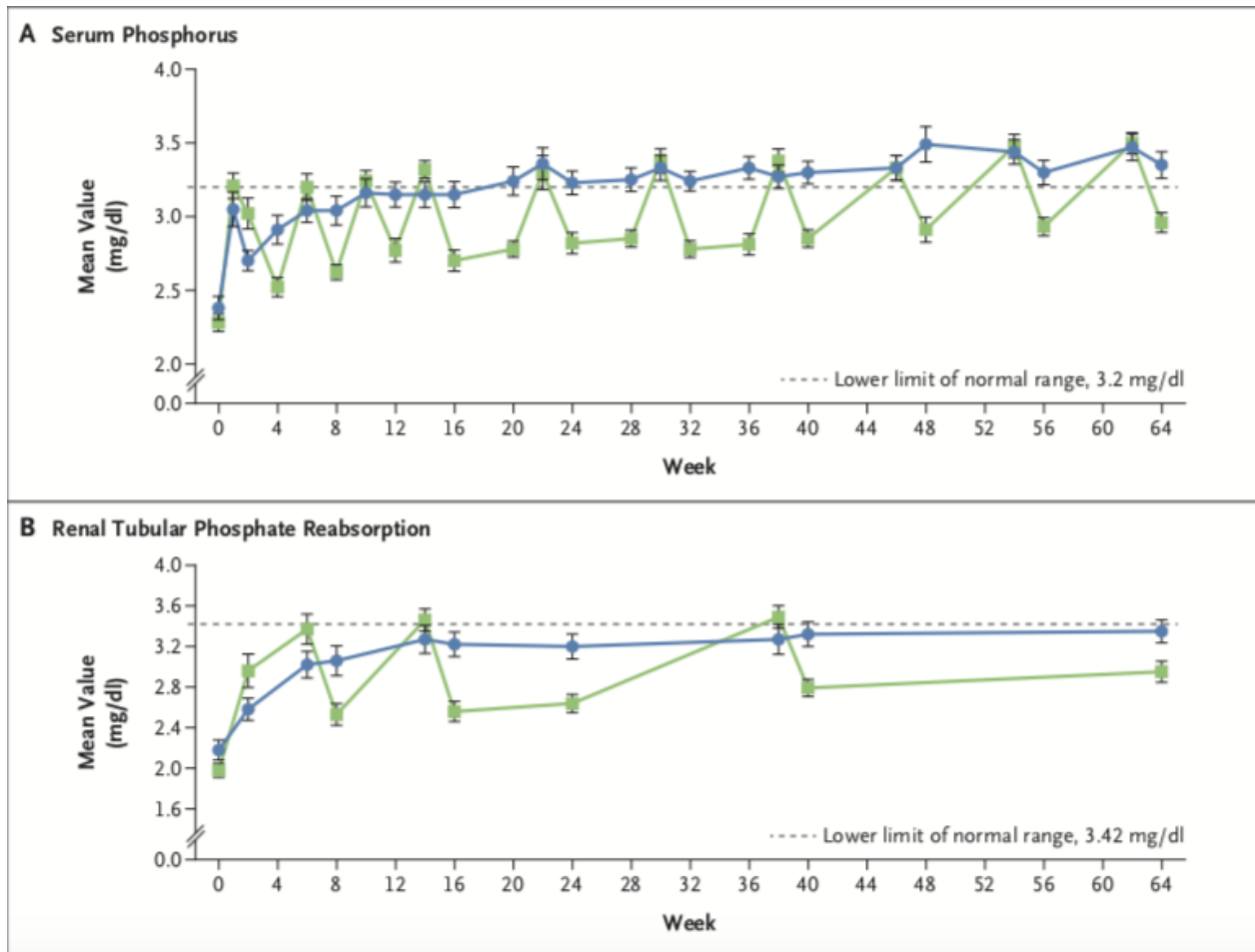
B) Pseudofracture Healing in a 38-year-old Woman Treated with Burosumab



- Burosumab : 64 fractures chez 47% des patients (32/68)
- Placebo : 91 fractures chez 58% des patients (38/66)
- S24 : 43% de fractures « cicatrisés » groupe Buro Vs 8% groupe placebo (OR 16.8%, $p < 0.0001$)

Hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

Ostéomalacie oncogénique



■ Every 2 wk ■ Every 4 wk

Carpenter et al, N Engl J Med 2018 ; 378, 1987-98

(Child)

Hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

Ostéomalacie oncogénique

- 16 adultes (54.9 ans +/- 3.8 ans)
- Taux de FGF23 moyen 416 pg/ml (101-2569).
Localisation non opérable pour 10 patients
- Burosumab SC / 4 semaines pdt 48 semaines
 - Augmentation rapide de phosphatémie
 - Diminution fatigue
 - Tests fonctionnels de marche améliorés
 - Analyse morphométrique : diminution volume ostéοide

Burosumab

- EU
 - Enfants > 1 an et adolescent si lésions radiographiques confirmées
 - 2^{ème} ligne en échec dérivés vitamine D et phosphate, 1^{ère} ligne si forme sévère
 - Pas d'administration adulte
- US
 - Administration pédiatrique , et adulte (1mg/kg/4sem)

PEC multidisciplinaire

- Dentaire :
 - Prévenir ou traiter parodontite
 - Traitement des foyers infectieux dentaires
 - Implants ou orthodontie si traitement général bien pris
- Orthopédique :
 - Chirurgie gonarthrose/coxarthrose, ostéosynthèse des fractures +/- ostéotomies de réaxation
 - Neurochir si malformation de chiari
- O.R.L : audiogramme/bilan vestibulaire

Suivi et fréquence

clinique	Transition	Adulte
rythme	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
Poids/taille	✓	✓
Périmètre crânien		
Pression artérielle	✓	✓
Suivi déformations et hyperlaxités,	✓	
Examen du rachis et périmètre de marche	✓	✓
Test de marche 6 min	✓	✓
Examen neurologique	✓	
Examen dentaire	✓	✓
Evaluation de la douleur	✓	✓
Evaluation de la raideur		✓
Evaluation de l'asthénie		✓
Echelle de QdV	1 fois par an	1 fois par an
CS ORL avec audiogramme	✓	À répéter selon résultats
Consultation orthopédique	Sytématique à fin de croissance	À répéter selon résultats

Suivi et fréquence

Examens complémentaires	Transition	Adulte
Rythme	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
Calcémie, phosphatémie	✓	✓
Créatininémie	✓	✓
PTH	✓	✓
Calciurie et créatininurie	✓	✓
PAL	✓	✓
25OH Vitamine D	1 fois par an	1 fois par an
Bilan lipidique et HbA1C		Selon recommandations population générale
Evaluation rénale	Scanner rénal non injecté	Echo rénale ou scanner non injecté tous les 1 à 2 ans
Radiographies (EOS)	Si aggravation déformations ou non amélioration malgré ttt	Si point d'appel clinique
Panoramique dentaire	Tous les 18 mois	Si point d'appel clinique
Ostéodensitométrie	✓	Tous les 3 ans si la première est pathologique Si événements osseux à la ménopause

QDV

- Population : patients XLH Cochin présentant douleurs musculosquelettiques
- Obj : comparaison QdV versus population SpA
- Résultats :
- 75% de femmes
- 87% avec « atteinte structurale » (enthésophytes, arthrose, fissures)
- Plus d'enthésophytes dans XLH.

QDV

Table 2 Comparison of quality of life of XLH and ax-SpA populations. Means (\pm s.d.) are reported in the table.

Variables	XLH	Ax-SpA	P value
HAQ (0–3)	0.69 (0.56)	0.66 (0.62)	0.523
RAPID3 (0–30)	12.1 (6.4)	8.9 (6.0)	0.017
SF36 PCS (0–100)	49.5 (20.5)	58.3 (21.2)	0.029
SF36 PF	60.6 (23.7)	71.6 (21.7)	0.023
SF36 RP	40.4 (37.7)	45.7 (37.9)	0.534
SF36 BP	54.3 (23.6)	66.8 (23.8)	0.010
SF36 GH	42.9 (18.4)	49.0 (19.7)	0.060
SF36 MCS (0–100)	57.9 (21.3)	63.1 (23.0)	0.207
SF36 VT	42.5 (19.9)	47.8 (20.7)	0.204
SF36 SF	70.4 (20.3)	76.9 (23.7)	0.077
SF36 RE	59.0 (45.1)	62.2 (46.7)	0.670
SF36 MH	59.7 (17.7)	65.6 (20.6)	0.217
VAS pain (0–100)	50.0 (26.0)	36.0 (26.0)	0.008

XLH, X-linked hypophosphatemia; Ax-SpA, axial spondyloarthritis; HAQ, health assessment questionnaire; RAPID3, routine assessment of patient index data 3; SF36, short form 36; PCS, physical component score; MCS, mental component score; BP, bodily pain; PF, physical function; RP, role physical; GH, general health; VT, vitality; SF, social functioning; RE, role emotional; MH, mental health; VAS, visual analogic scale.

QDV

Table 3 Variables associated with worse QoL in XLH adults using logistic regression.

Assessment of an altered quality of life	Variables significantly associated	Odds ratio	P value
HAQ > 0.5	Age	1.06 (1.00–1.12)	0.036
	Dental defects	7.00 (1.19–41.36)	0.032
	Structural lesions	6.75 (1.19–38.40)	0.031
RAPID3 > 6	Age	1.07 (1.00–1.14)	0.048
	Female gender	5.60 (1.40–22.36)	0.015
	Dental defects	13.57 (1.34–137.45)	0.027
	Structural lesions	6.43 (1.37–30.11)	0.018
SF36-PCS < 42.71	Enthesopathies	4.45 (1.09–18.29)	0.038
	Female gender	4.03 (1.08–15.09)	0.038
SF36-MCS < 57.71	Vitamin D treatment	0.26 (0.07–0.98)	0.047
	Phosphate supplements treatment	0.14 (0.03–0.57)	0.007
Composite criterion ^a	Age	1.11 (1.01–1.22)	0.031
	Female gender	5.67 (1.15–27.94)	0.033
	Musculoskeletal fatigue	8.25 (1.23–55.57)	0.030
	Enthesopathies	7.50 (1.32–42.50)	0.023

QoL, quality of life; XLH, X-linked hypophosphatemia; HAQ, health assessment questionnaire; RAPID3, routine assessment of patient index data 3; SF36, short form 36; PCS, physical component score; MCS, mental component score.

^aComposite criterion defined as HAQ > 0.5 or RAPID3 > 6 or SF36-PCS < median value or SF36-MCS < median value.