L'hypophosphatémie liée à l'X : prise en charge et perspectives thérapeutiques

Anne-Sophie Lambert, Volha Zhukouskaya, Anya Rothenbuhler, Agnès Linglart

► To cite this version:

Anne-Sophie Lambert, Volha Zhukouskaya, Anya Rothenbuhler, Agnès Linglart. L'hypophosphatémie liée à l'X : prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Revue du Rhumatisme monographies*, 2019, 86, pp.55 - 63. 10.1016/j.monrhu.2018.11.006 . hal-03486496

HAL Id: hal-03486496

<https://hal.science/hal-03486496>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

L'hypophosphatémie liée à l'X : prise en charge et perspectives thérapeutiques

Diagnosis and care in X-linked hypophosphatemia

Anne-Sophie Lambert^{1,2}, Volha Zhukouskaya³, Anya Rothenbuhler^{1,2}, Agnès Linglart^{1,2,4}

1. Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, filière OSCAR and Plateforme d'Expertise Maladies Rares Paris-Sud, Hôpital Bicêtre Paris Sud, APHP, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France.

2. Endocrinologie et diabète de l'enfant, Hôpital Bicêtre Paris Sud, APHP, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France.

3. Division of Endocrinology, Department of Clinical Medicine and Surgery, University "Federico II" of Naples, Naples, Italy

4. INSERM U1185 et université Paris Sud Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre Paris Sud, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France.

Auteur correspondant : Agnès Linglart

Endocrinologie and diabete de l'enfant, 64 boulevard Gabriel Péri, Hôpital Bicêtre, APHP, Paris Sud, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France.

agnes.linglart@aphp.fr

01 45 21 78 53

Fax : 01 45 21 78 50

Résumé :

L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH), due à une mutation du gène *PHEX*, est la forme la plus fréquente de rachitisme et ostéomalacie génétiques. Chez l'enfant, elle se manifeste par des signes de rachitisme, des déformations osseuses des membres inférieurs, des douleurs osseuses, un retard de croissance, des abcès dentaires et/ou une craniosténose. Chez l'adulte, le diagnostic peut être fait devant des douleurs osseuses persistantes, un diagnostic d'arthrose précoce, des fissures et des pseudo-fractures, des enthésopathies et/ou des anomalies parodontales. Le diagnostic précoce et la prise en charge optimisée des patients, nourrissons, enfants, adolescents et adultes, sont des éléments indispensables au traitement des manifestations cliniques, à la prévention des complications et à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les traitements possibles sont l'association d'analogues actifs de la vitamine D et de suppléments de phosphate, qui visent à compenser la perte rénale de phosphate, et le déficit en 1,25(OH)₂ vitamine D, ainsi que le burosumab, un anti-FGF23, qui vise à restaurer la réabsorption rénale du phosphate dans le tubule proximal et stimuler la synthèse endogène du calcitriol. En Europe, le burosumab peut être utilisé chez l'enfant de plus de un an ayant un XLH. Le diagnostic du XLH, le traitement, les indications des différents traitements sont abordées dans cette revue.

Mots-clés : Hypophosphatémie liée à l'X, *PHEX*, rachitisme, analogues de la vitamine D, abcès dentaire, FGF23, burosumab

Abstract :

X-linked hypophosphatemia (XLH), due to *PHEX* mutations, is the most frequent form of hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Children with XLH present with rickets, waddling gait, bone pain, bone deformities, growth retardation, tooth abscesses and/or craniosynostosis. Adults with XLH present with persistent bone pain, fractures, pseudofractures, osteoarthritis, enthesopathies and/or periodontitis. Therapies include the association of vitamin D analogs and phosphate supplements that counteract the renal phosphate wasting and 1,25(OH)₂ vitamin D deficiency; the alternative is the antibody against FGF23, burosumab, which aims at restoring the reabsorption of phosphate through the proximal renal tubule and the endogenous synthesis of calcitriol; in Europe, burosumab is authorized in children above the age of one year. In this review, we will provide an overview of the diagnosis of XLH from birth to menopause, and of the management of treatment.

Keywords : X-linked hypophosphatemia, *PHEX*, rickets, vitamin D analogs, tooth abscesses, FGF23, burosumab

1. Introduction

L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH ou X-linked hypophosphatemia) est due à une mutation perte de fonction du gène *PHEX* (1). C'est la forme la plus fréquente d'hypophosphatémie d'origine génétique. Elle se manifeste essentiellement chez le nourrisson par des signes de rachitisme qui apparaissent à l'âge de la marche, ou chez l'enfant ou l'adolescent par des déformations osseuses des membres inférieurs ne guérissant pas malgré l'administration de vitamine D. Chez l'adulte, le diagnostic peut être fait devant des douleurs osseuses persistantes, un diagnostic d'arthrose précoce, des fissures et des pseudo-fractures, surtout en présence de signes dentaires (perte de dents, parodontite). Le diagnostic précoce et la prise en charge optimisée des patients, nourrissons, enfants, adolescents et adultes, sont des éléments indispensables au traitement des manifestations cliniques, à la prévention des complications et à l'amélioration de la qualité de vie des patients (2–4). À ce jour, nous ne disposons pas de données issues de registre ou d'études à large échelle décrivant l'histoire naturelle de la maladie. Il est donc parfois difficile de distinguer les complications de la pathologie, comme les enthésopathies ou la tendance à l'hyperparathyroïdie, des conséquences du traitement au long cours par suppléments de phosphate et analogues actifs de la vitamine D comme la néphrocalcinose. Le handicap induit par la pathologie et l'altération de la qualité de vie, identifiés chez des jeunes adultes atteints de XLH dans leur quarantaine (4), indiquent que les mesures thérapeutiques initiées pendant l'enfance et l'adolescence ont des conséquences à long terme chez ces patients.

2. Diagnostic du XLH

Chez l'enfant, il a été montré que le diagnostic précoce, et donc la mise en route précoce du traitement, étaient associés à de meilleurs résultats à long terme, comme l'amélioration de la vitesse de croissance, de la taille finale, de la forme et de la minéralisation osseuse et de la minéralisation dentaire (5–8).

2.1. Diagnostic chez l'enfant dans un contexte de XLH familial

Environ 85-90 % des formes familiales de rachitismes hypophosphatémiques sont dues à des mutations de *PHEX* (1,9). L'hypophosphatémie liée à l'X est une pathologie héréditaire à mode de transmission dominant lié au chromosome X. Les hommes atteints transmettent la pathologie à toutes leurs filles et aucun de leurs fils. Les mères atteintes ont un risque de 1/2 à chaque grossesse de transmettre la pathologie. Les parents sont informés, si possible en

pré-conceptionnel, du risque de transmission et de la conduite à tenir pour le nouveau-né. Le diagnostic de XLH peut être effectué sur un prélèvement génétique au sang du cordon pour recherche de la mutation familiale de *PHEX*, et/ou dès J7 par la recherche d'une hypophosphatémie. On dose chez le nouveau-né le phosphore, la créatinine, et les phosphatases alcalines (PAL) sériques, ainsi que la phosphaturie et la créatininurie sur un échantillon d'urines afin de calculer le taux de réabsorption du phosphate (TRP ou TmP/GFR) (10). Le diagnostic de XLH est suspecté lorsque la phosphatémie est dans la limite inférieure de la normale, ou en dessous de la norme pour l'âge, associée à une perte rénale de phosphate, quelle que soit la façon de la calculer. Dans notre cohorte de 52 enfants, la phosphatémie moyenne était de $0,91 \pm 0,2$ mmol/l allant de 0,55 à 1,50. Dans ce contexte, les nouveau-nés n'ont parfois pas encore développé de rachitisme, la phosphatémie peut être dans les limites de la norme, impliquant de répéter le dépistage biochimique après quelques mois, en l'absence de confirmation génétique. Il faudra être attentif à comparer les PAL et la phosphatémie du nouveau-né à des normes adaptées à l'âge ; la phosphatémie physiologique d'un nouveau-né est environ deux fois plus élevée que celle d'un adulte (11).

Le diagnostic du XLH et la mise en place du traitement extrêmement précoce chez ces enfants permettent de prévenir l'apparition des signes de rachitisme et d'éviter toute déformation des membres inférieurs. À terme, ces patients pourraient ne pas développer de complications rhumatologiques de leur pathologie.

Cependant, le diagnostic de XLH est parfois/souvent tardif alors qu'un des deux parents est atteint. Les adultes peuvent être sortis du circuit médico-chirurgical, avoir été insuffisamment informés, ou avoir mal perçu le risque de transmission de la maladie. Dans notre série de 58 patients ayant une forme familiale de XLH, le diagnostic a été fait de la naissance jusqu'à 14,3 ans (médiane 1,3 ans).

2.2. Diagnostic chez l'enfant d'une forme de XLH *de novo*

Les signes cliniques qui dominent la présentation clinique sont liés au défaut de minéralisation osseuse et dentaire. Les enfants pour lesquels un diagnostic de mutation de *PHEX* est fait représentent environ un tiers des nouveaux diagnostics de rachitisme hypophosphatémique ; ils sont le plus souvent diagnostiqués après une période d'errance diagnostique allant de 9 mois à 13,1 ans (moyenne $3,9 \pm 3,1$ ans).

2.3. Quels signes révèlent un XLH chez l'enfant ?

Le rachitisme est le signe clinique cardinal du XLH ; il se manifeste par des déformations des membres inférieurs en *varus* chez le jeune enfant (en *valgus* à l'approche de la puberté) qui apparaissent dès que l'enfant est en âge de se mettre debout et de marcher, un retard à la marche, une démarche dandinante, et des douleurs des os et des articulations surtout à la marche prolongée et la nuit. Le chirurgien orthopédique est souvent consulté en première ligne du fait des déformations des membres inférieurs. Un certain degré de *varus* est physiologique chez le nourrisson (12), ce qui amène souvent à banaliser la déformation des enfants de moins de deux ans et à retarder le diagnostic de rachitisme.

Le retard de croissance amène au diagnostic dans 14 % des cas, bien que la vitesse de croissance soit ralentie dans tous les cas.

Les déformations des membres inférieurs s'accompagnent d'un ralentissement de la vitesse de croissance, d'un élargissement non inflammatoire des articulations, d'une dolichocéphalie, de craniosténose, d'abcès dentaires, ou parfois même, d'infections sévères à type de cellulite de la face à point de départ dentaire (6). Les abcès dentaires font suite à un défaut de minéralisation de la dentine qui facilite les fissures de l'émail, et l'invasion bactérienne systémique. Les radiographies standards montrent les signes typiques de rachitisme, i.e. la déformation des membres inférieurs, les anomalies de tous les cartilages de croissance (prédominant aux métaphyses les plus fertiles comme le fémur inférieur et le tibia supérieur et le poignet) caractérisés par des métaphyses floues et élargies. A la différence des rachitismes secondaire à une anomalie du métabolisme de la vitamine D, il n'y a pas de signes de résorption osseuse, les corticales apparaissent plutôt larges et denses (**figure 1**) (3,8).

Les critères diagnostiques biochimiques sont

- un taux élevé de PAL, indiquant le diagnostic de rachitisme : il faut noter que le taux de PAL au moment du diagnostic de XLH est significativement moins élevé que lors du diagnostic des rachitismes liés aux anomalies de la vitamine D [PAL au diagnostic, série de 21 enfants XLH (*de novo*) 636 ± 291 UI/L versus 37 enfants avec mutation du récepteur de la vitamine D 1831 ± 1297 UI/L ($N < 400$ UI/L)] (données du Centre de Référence);
- une phosphatémie inférieure à la normale pour l'âge, associée à une perte rénale de phosphate calculée selon le taux de réabsorption tubulaire du phosphate (TRP ou TmP/GFR) (10); une valeur normale basse dans un contexte d'hypophosphatémie doit être considérée comme anormale ;
- un taux de PTH à la limite supérieure de la normale; dans notre série, le taux au diagnostic varie entre 8 et 86 pg/ml, moyenne de 42 ± 18 pg/ml, [N :15-50] (données du Centre de Référence) ;

- une calcémie normale ou à la limite inférieure de la normale, associée à une excrétion urinaire de calcium basse ;
- et l'absence d'arguments pour une tubulopathie proximale ou distale.

2.4. Diagnostic chez l'adulte

Le diagnostic peut être porté lors de l'investigation systématique d'un cas index familial. En l'absence de signes cliniques, aucune imagerie, et aucun traitement n'est indiqué. Beaucoup plus fréquemment, le diagnostic est porté devant des douleurs chroniques, osseuses ou articulaires, ou l'exploration d'une hypophosphatémie. L'interrogatoire dévoile alors des antécédents de rachitisme pendant l'enfance, de chirurgie -parfois répétée- des membres inférieurs pour déformations, des soins dentaires répétés, un retard de croissance et un suivi ou des traitements successifs pour des douleurs ostéo-articulaires, une arthrose précoce ou une polyarthrite sans inflammation réelle. A l'examen, le patient peut présenter des déformations des membres inférieurs en *varus* ou en *valgus*, une petite taille, une démarche particulière et un degré de handicap variable allant de absent au déplacement en fauteuil roulant (**figure 2**) (2,3,13,14).

Les signes d'appel rhumatologiques font généralement réaliser des radiographies; celles-ci doivent être centrées sur les zones douloureuses. Quand cela est possible, la technique EOS[®], qui a l'avantage de ne produire que 20 à 30 % de l'irradiation par rapport à un cliché standard, en position debout, doit être privilégiée, dans le respect des directives EURATOM 2013/59 destinée à limiter l'irradiation délivrée par les techniques d'investigation (15). Les radiographies permettent de quantifier les déformations du squelette, mesurer l'alignement des articulations, diagnostiquer des fractures, pseudo-fractures - ou stries de Looser - et des enthésopathies. Les enthésopathies sont présentes dès l'âge de 40 ans (16–19).

Biochimiquement, comme chez l'enfant, le XLH de l'adulte est caractérisé par une hypophosphatémie associée à une perte rénale de phosphate. Il existe une tendance à l'hyperparathyroïdie qui peut majorer le taux de PTH de calcémie et de calciurie, même au moment du diagnostic (20,21). La PAL osseuse est généralement élevée, contribuant ainsi au diagnostic.

Au final, une bonne maîtrise des signes cliniques et biochimiques de la perte urinaire de phosphate permet de faire le diagnostic de XLH (**tableau 1**).

Le diagnostic peut être confirmé par le dosage du FGF23 intact circulant; à noter que les taux sont tout de même significativement moins élevés chez les patients XLH que chez les

patients atteints d'ostéomalacie oncogénique (22). Plusieurs facteurs influencent le taux de FGF23, dont la prise chronique de suppléments de phosphate (23).

La confirmation définitive du diagnostic de XLH est faite par l'analyse génétique et l'identification d'une mutation perte de fonction de *PHEX*. Parfois, plusieurs approches génétiques expérimentales sont nécessaires car les mutations causales peuvent être de tous types, insertions/délétions, mutations ponctuelles, grandes délétions, délétions de pseudo-exons, ou anomalies en mosaïque (2,3).

3. Sévérité de la maladie et complications

Le XLH est une pathologie multisystémique qui évolue au cours de la vie et peut se compliquer de :

- abcès dentaires, taurodontisme, cellulite faciale et parodontite (6,7) ;
- fusion prématurée des sutures crâniennes partielle ou complète, craniosténose, dolichocéphalie, malformation de Chiari, syringomyélie, hypertension intracrânienne et signes neurologiques (24) ;
- anomalies de l'audition (25) ;
- retard de croissance, pouvant aboutir à une petite taille finale chez environ 50 % des patients (26) ;
- insuffisance musculaire (27);
- hyperparathyroïdie (20);
- surpoids et obésité;
- anomalies structurelles musculo-squelettiques incluant de l'arthrose précoce des hanches, genoux ou chevilles, des fractures, des pseudo-fractures, et des enthésopathies (3,19).

Le diagnostic de XLH doit déclencher un bilan afin d'évaluer la sévérité de la pathologie et rechercher les différentes complications. Il doit comprendre :

- L'évaluation de l'alignement des membres inférieurs par la mesure de la distance inter condylienne et inter malléolaire, et la mesure des angles fémoraux-tibiaux,
- La mesure de la fonction musculaire par la mesure de la distance au cours du test de marche de 6 minutes chez les patients de plus de 5 ans (28),
- L'évaluation du rachitisme et de l'ostéomalacie par la mesure des PAL, de la PTH, du taux sanguin et urinaire de phosphore et de calcium, et les radiographies centrées sur les métaphyses fertiles chez l'enfant ou les zones douloureuses chez l'adulte,

- Un examen neurologique avec la mesure du périmètre crânien ; un fond d'œil, un scanner ou une IRM cérébrale seront réalisés en cas de suspicion de craniosténose ou de signes neurologiques ou ophtalmologiques d'hypertension intracrânienne ;
- Une évaluation de l'état dentaire et parodontal par un examen clinique et un panoramique dentaire après l'âge de 5 ans ;
- Une évaluation de la vitesse de croissance et du pronostic de taille chez les enfants ;
- Une évaluation ORL en cas d'anomalie de l'audition ;
- Un suivi de la fonction rénale par l'évaluation régulière de l'excrétion urinaire de calcium et de l'échographie rénale ;
- Une évaluation de la fonction parathyroïdienne par la mesure régulière de la PTH ;
- Un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires par la mesure régulière de la TA et de l'indice de masse corporelle ;
- Et une évaluation de l'étendue des atteintes squelettiques pouvant nécessiter une scintigraphie osseuse, une radiographie EOS® des membres inférieurs et du rachis, et/ou une densitométrie osseuse chez les femmes ménopausées.

4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic du XLH peut être retardé parfois de plusieurs années puisque la présentation clinique, biochimique et/ou radiologique peut être proche de celle de pathologies différentes.

Chez l'enfant, on évoquera les maladies avec déformations des membres inférieurs, de la marche, et des métaphyses,

- lorsque les PAL sont normales, les dysplasies métaphysaires,
- ou basses, l'hypophosphatasie.

Chez l'adulte, le diagnostic est souvent confondu avec les pathologies conduisant à un enraidissement important et précoce, et/ou au développement d'enthésopathies comme la spondylarthrite ankylosante ou la maladie de Forestier.

Enfin, les diagnostics différentiels les plus importants sont les causes d'hypophosphatémie par perte rénale de phosphate sans mutation de *PHEX* :

- les pertes de phosphate induites par une élévation chronique du FGF23 comprennent les rachitismes autosomiques dominants (mutations de *FGF23*) ou autosomiques récessifs de type 1 et 2 (mutations de *DMP1* et *ENPP1*), le rachitisme avec hyperparathyroïdie (mutation de *KLOTHO*), la dysplasie ostéoglophonique (mutation de *FGFR1*) et les sécrétions autonomes de FGF23 par des cellules tumorales ou mosaïques (l'ostéomalacie oncogénique ou les mutations activatrices de *GNAS* et

RAS de la dysplasie fibreuse et du syndrome cutanéomuqueux hypophosphatémique).

- les pertes de phosphate liées à une atteinte primitive du tubule rénal comprennent le rachitisme héréditaire avec hypercalciurie (mutation de *SLC34A3*), le rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l’X (mutation de *CLCN5*), l’hypophosphatémie avec néphrocalcinose, le syndrome de Fanconi réno-tubulaire et toutes les atteintes toxiques et iatrogéniques du tubule rénal proximal.

5. Prise en charge

Lorsque le diagnostic de XLH est posé, l’objectif de la prise en charge est de diminuer le handicap fonctionnel, restaurer l’axe des membres inférieurs, améliorer la minéralisation osseuse et dentaire et la force musculaire. Les aspects sociaux, familiaux et l’éducation thérapeutique doivent faire partie intégrante du soin. Enfin, le suivi doit s’attacher à la prévention des complications endocriniennes, rhumatologiques et rénales. Ce suivi doit s’appuyer sur le Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) publié en 2018 sous l’égide de l’HAS et du centre de référence des maladies rares (CRMR) du métabolisme du calcium et du phosphate (29).

Le patient doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire comprenant un expert en pathologie métabolique osseuse du CRMR, un radiologue, un chirurgien orthopédique, un rhumatologue, un endocrinologue, un kinésithérapeute, un ORL, un neurochirurgien, un dentiste, un orthodontiste, un spécialiste du parodonte, une psychologue et une assistante sociale.

5.1. Principes du traitement chez l’enfant

Aujourd’hui deux types de traitement sont possibles chez l’enfant, dont la disponibilité varie en fonction des pays. Le traitement conventionnel associe analogues actifs de la vitamine D (calcitriol [Rocaltrol®] ou alfacalcidol [Unalphi®]) et suppléments de phosphate. L’alternative est le burosumab, un anticorps anti-FGF23. Ces deux traitements ont différents modes d’actions, leurs objectifs thérapeutiques et leurs suivis sont donc spécifiques (**tableau 2**).

5.1.1. Traitement conventionnel

Le traitement conventionnel, initié en 1975, a été le seul traitement disponible jusqu’au début 2018. Son principe est basé sur la compensation de la perte rénale de phosphate et du

déficit en $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D secondaires au taux élevé de FGF23. Les doses de traitement (2,3) proposées sont :

- pour l'alfacalcidol [Unalpha[®]] de 1 à 2 ug/j chez l'enfant de 0 à 10 ans, 1,5 à 3 ug/j de 10 à 15 ans (en une seule prise, plutôt le soir) ;
- pour les suppléments de phosphate de 40 à 60 mg/kg/j chez l'enfant de 0 à 10 ans (en 4 prises pendant au moins un an, ou jusqu'à l'entrée à l'école), de 30 à 50 mg/kg/j chez l'enfant de 10 à 15 ans ;
- une supplémentation en vitamine D.

Le traitement conventionnel permet de diminuer le taux de PAL pour les ramener à la limite supérieure de la normale en environ un an, de corriger la déformation osseuse partiellement ou complètement (30) (**figure 3**), d'améliorer la vitesse de croissance et la taille d'environ 1 déviation standard (5), d'améliorer la minéralisation dentaire ce qui permet de diminuer significativement le nombre d'abcès dentaires (6).

Cependant, ce traitement a des limites qui ont été soulignées au cours des années comme la persistance de la perte rénale de phosphate et de l'hypophosphatémie, le risque de néphrocalcinose et d'atteinte de la fonction rénale liée à l'hypercalciurie secondaire à la prise de dérivés actifs de la vitamine D, le risque d'hyperparathyroïdie secondaire au déficit en $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D et aggravé par la prise chronique de phosphate et le taux de complications rhumatologiques important à l'âge adulte.

De plus, nous manquons aujourd'hui d'essais cliniques pour évaluer l'impact à long terme de ces traitements sur l'incidence des complications comme le syndrome de Chiari, la craniosténose, les enthésopathies, les anomalies de l'audition et/ou l'asthénie.

5.1.2. Burosumab

Le burosumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-FGF23, récemment approuvé pour une utilisation dans le XLH de l'enfant de plus de 1 an en Europe, et chez l'enfant et chez l'adulte aux USA (31,32). Le burosumab agit en limitant l'effet du FGF23, permettant de restaurer l'expression des transporteurs du phosphate, la réabsorption du phosphate par le tubule proximal, la synthèse endogène de la $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D et d'améliorer la phosphatémie.

Chez l'enfant de 5 à 12 ans, le burosumab, donné en injections sous cutanées toutes les 2 semaines, permet de maintenir une phosphatémie à la limite inférieure de la normale (sans hyperphosphatémie), une augmentation du taux de $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D, une amélioration des scores de rachitisme après 40 semaines de traitement, et une amélioration significative de la fonction et de la marche visible sur le test de marche de 6 minutes (33,34).

La dose du traitement doit être ajustée pour obtenir une phosphatémie satisfaisante. En Europe, la dose de départ est de 0,4 mg/kg/2 semaines, avec des augmentations de doses possibles toutes les 4 semaines par paliers de 0,4 mg/kg (dose maximale 2 mg/kg ou 90 mg).

Ce traitement est récent chez l'enfant, et nous ne disposons pas encore de données à long terme, en particulier sur l'incidence de l'hyperparathyroïdie, la fonction rénale, les complications neurochirurgicales, ORL ou rhumatologiques. Les limites du traitement semblent être les réactions aux points d'injections, le faible gain de croissance osseuse ou l'absence d'ajustement possible du traitement sur les taux d'excrétion urinaire du calcium.

À ce jour, le traitement conventionnel est proposé en première ligne aux enfants nés dans une famille XLH connue ou lorsqu'un diagnostic d'une forme *de novo* est porté de façon précoce. Le traitement par burosumab doit être prescrit dans le cadre d'un centre expert (Centre de Référence Maladies Rares) ; il est proposé aux patients réfractaires au traitement conventionnel, c'est-à-dire ne répondant pas à un traitement conventionnel bien conduit pendant au moins un an, aux enfants ayant un diagnostic tardif de XLH, c'est-à-dire après l'âge de 7-8 ans, aux enfants ayant des complications du traitement conventionnel, c'est-à-dire hyperparathyroïdie, ou néphrocalcinose. Le coût de ce traitement sera de plusieurs dizaines de milliers d'euros par an et par patient, à mettre en balance avec le coût de prise en charge des complications du XLH.

5.1.3. Traitements adjuvants

Le traitement par hormone de croissance (35) peut se discuter chez les enfants qui restent de petite taille malgré un traitement bien conduit pendant au moins une année (la PAL doit être quasi normalisée, témoins d'un contrôle du rachitisme) ; en association avec le traitement conventionnel, l'hormone de croissance semble plus efficace avant que pendant la puberté pour accélérer la vitesse de croissance (36).

La contribution de la chirurgie au redressement des membres inférieurs pendant la croissance doit être le fruit d'une discussion multidisciplinaire. Dans le *genu valgum* idiopathique (non XLH), des techniques comme les héli-épiphysiodèses sont efficaces (37) ; nous ne disposons pas de données à long terme pour savoir si ces traitements font mieux - et sans complications - que le traitement médical seul sur l'amélioration de la forme du squelette. La chirurgie correctrice en fin de croissance reste l'option la plus sûre et qui a le moins de risque de récurrence (30).

5.2. Principes du traitement chez l'adulte

Le traitement par analogue actif de la vitamine D plus ou moins suppléments de phosphate est efficace sur les complications dentaires et parodontales (7), les douleurs osseuses de l'ostéomalacie, les fractures et les pseudo-fractures de Looser, et la consolidation osseuse des fractures ou post-chirurgicale (38).

Cependant, ces traitements n'améliorent pas ni n'aggravent les atteintes musculo-squelettiques comme l'arthrose précoce et les enthésopathies (19). Alors que les enfants évoluent vers l'adolescence puis l'âge adulte, le XLH se transforme ; certaines complications peuvent apparaître comme l'hyperparathyroïdie, la parodontite, les anomalies de l'audition, ou les enthésopathies, rendant difficile les décisions de continuer ou arrêter le traitement lorsque la croissance est terminée ou lorsque la ménopause intervient. À ce jour, les experts sont d'accord pour traiter les patients qui présentent des douleurs osseuses, des fractures ou des pseudo-fractures, ou des patients qui doivent avoir une chirurgie orthopédique. Il est également probablement indiqué, bien qu'aucune évidence ne soit disponible, chez les femmes ménopausées. Chez l'adulte, le traitement est basé essentiellement sur les analogues actifs de la vitamine D ; la dose est généralement inférieure à celle utilisée chez l'enfant en cours de croissance (calcitriol [Rocaltrol®] 0,25 à 0,75 ug/j; alfacalcidol [Unalpha®] 0,5 à 1,5 ug/j). Les suppléments de phosphate peuvent leur être associés ; la dose peut aller jusqu'à 2500 mg/jour ; ils ne sont pas obligatoires, et sont par exemple déconseillés lorsque le taux de PTH est élevé ou en cas de véritable hyperparathyroïdie tertiaire autonomisée (20,21,39). Le suivi de l'excrétion urinaire du calcium, de la fonction rénale, incluant l'imagerie du rein et des taux de PTH est indispensable chez les patients traités. Les taux de 25(OH) vitamine D doivent être maintenus dans les limites de la norme, soit entre 30 et 80 ng/ml.

En plus du traitement spécifique de la perte de phosphate, la prise en charge des patients adultes doit comprendre un contrôle de l'indice de masse corporelle et une prise en charge rhumatologique globale adaptée aux capacités du patient, au mieux en association avec un spécialiste de Médecine Physique et Rééducation. Les lésions d'arthrose doivent être traitées selon les recommandations internationales pour le traitement de l'arthrose et les traitements antalgiques (40).

Le burosumab a été évalué chez 134 adultes atteints de XLH et a montré, au-delà de la correction du profil biochimique, son efficacité sur la raideur, les douleurs, et l'amélioration de la consolidation osseuse. Plusieurs patients sous traitement burosumab ou placebo ont présenté un syndrome des jambes sans repos (41). Comme chez l'enfant, il nous faut maintenant des données en vie réelle et sur l'évolution à long terme, en particulier des lésions rhumatologiques.

5.3. Education thérapeutique

Dès le diagnostic, la formation du patient et des aidants familiaux est cruciale pour l'adhérence au traitement, informer régulièrement des avancées de la recherche et des traitements dans le domaine de la régulation du phosphate, donner des contacts sur les associations de patients, et assurer le suivi social, l'intégration scolaire et professionnelle.

6. Perspectives

Le XLH est une pathologie qui touche de nombreux organes, se manifeste chez l'enfant dès qu'il se met debout et commence à marcher. Insuffisamment ou mal/non traitée, la maladie a inévitablement des conséquences à type de douleurs osseuses, déformations des membres inférieurs, complications orales avec dents manquantes, et/ou extrême petite taille. Globalement le handicap est de sévérité variable mais visible avec des conséquences psychologiques et fonctionnelles importantes (image du corps [forme des jambes, bouche, diction]). Le traitement actuel par suppléments de phosphate et analogues actifs de la vitamine D permet une amélioration plus ou moins complète des déformations osseuses, de la croissance et de la minéralisation dentaire. Cependant, ce traitement ne corrige pas la phosphatémie et beaucoup de patients n'ont pas une réponse que l'on peut qualifier de 'satisfaisante' à ce traitement. Un espoir important est apporté par le burosumab qui vient d'être approuvé pour le traitement du XLH de l'enfant en Europe, puisque l'anti-FGF23 permet de quasi-normaliser la phosphatémie et la production endogène de vitamine D active. Les données à long terme sont cependant encore manquantes, de même que les données en vie réelle, en dehors du contexte des essais cliniques.

Déclaration d'intérêts : ASL et VZ ne déclarent aucun conflit d'intérêt ; AR et AL sont investigatrices pour un essai clinique dont le promoteur est Ultragenyx ; elles ont reçu des honoraires pour des symposia de Kyowa Kirin en 2017 et 2018.

Ce manuscrit n'a bénéficié d'aucun financement.

References

1. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet.* oct 1995;11(2):130-6.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juill 2011;26(7):1381-8.
3. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1):R13-30.
4. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* mars 2016;174(3):325-33.
5. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2003;88(8):3591-7.
6. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues J-J, Godeau G, Garabédian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: : prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr.* mars 2003;142(3):324-31.
7. Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, Zadikian C, Rothenbuhler A, Kamenicky P, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res.* avr 2017;96(4):388-95.
8. Cheung M, Roschger P, Klaushofer K, Veilleux L-N, Roughley P, Glorieux FH, et al. Cortical and trabecular bone density in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2013;98(5):E954-961.
9. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* mai 2009;125(4):401-11.
10. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF. Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: : comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* avr 1988;2(2):183-9.
11. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* avr 2013;28(4):595-603.
12. Greene WB. Genu varum and genu valgum in children: : differential diagnosis and guidelines for evaluation. *Compr Ther.* janv 1996;22(1):22-9.
13. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int.* août 2010;87(2):108-19.

14. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. 19 févr 2018;
15. Alejo L, Corredoira E, Sánchez-Muñoz F, Huerga C, Aza Z, Plaza-Núñez R, et al. Radiation dose optimisation for conventional imaging in infants and newborns using automatic dose management software: : an application of the new 2013/59 EURATOM directive. *Br J Radiol*. juin 2018;91(1086):20180022.
16. Hardy DC, Murphy WA, Siegel BA, Reid IR, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia in adults: : prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology*. 1 mai 1989;171(2):403-414.
17. Melhem E, Assi A, El Rachkidi R, Ghanem I. EOS(®) biplanar X-ray imaging: : concept, developments, benefits, and limitations. *J Child Orthop*. févr 2016;10(1):1-14.
18. Gjørup H, Kjaer I, Beck-Nielsen SS, Poulsen MR, Haubek D. A radiological study on intra- and extra-cranial calcifications in adults with X-linked hypophosphatemia and associations with other mineralizing enthesopathies and childhood medical treatment. *Orthod Craniofac Res*. mai 2016;19(2):114-125.
19. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: : Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2015;100(10):3625-3632.
20. Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. mai 2004;19(5):473-477.
21. Makitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: : a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol Oxf*. févr 2003;58(2):163-168.
22. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 24 avr 2003;348(17):1656-1663.
23. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2010;95(11):E352-357.
24. Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon JA, Ritter AM, Collins JJ, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J Neurosurg Pediatr*. juin 2016;17(6):694-700.
25. Pantel G, Probst R, Podvinec M, Gurtler N. Hearing loss and fluctuating hearing levels in X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *J Laryngol Otol*. janv 2009;123(1):136-140.
26. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med*. 26 déc 1991;325(26):1843-1848.
27. Veilleux LN, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. The muscle-bone relationship in X-linked

hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2013;98(5):E990-5.

28. Saraff V, Schneider J, Colleselli V, Ruepp M, Rauchenzauner M, Neururer S, et al. Sex-, age-, and height-specific reference curves for the 6-min walk test in healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr.* juin 2015;174(6):837-40.

29. hypophosphatemies_hereditaires_a_fgf23_eleve_dont_hypophosphatemies_liees_a_lx_-_pnds.pdf [Internet]. [cité 19 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/hypophosphatemies_hereditaires_a_fgf23_eleve_dont_hypophosphatemies_liees_a_lx_-_pnds.pdf

30. Gizard A, Rothenbuhler A, Pejin Z, Finidori G, Glorion C, Billy B de, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr Connect.* 1 nov 2017;6(8):566-73.

31. 761068s000lbl.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf

32. WC500245537.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf

33. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 24 2018;378(21):1987-98.

34. Presentations & Publications | Rare Disease Drug Development | Ultragenyx [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ultragenyx.com/pipeline/publications/>

35. Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R, et al. Three-Year Growth Hormone Treatment in Short Children with X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Effects on Linear Growth and Body Disproportion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2011;96(12):E2097-105.

36. Rothenbuhler A, Esterle L, Gueorguieva I, Salles J-P, Mignot B, Colle M, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* oct 2017;36:11-5.

37. Danino B, Rödl R, Herzenberg JE, Shabtai L, Grill F, Narayanan U, et al. Guided growth: preliminary results of a multinational study of 967 physes in 537 patients. *J Child Orthop.* 1 févr 2018;12(1):91-6.

38. Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1992;75(3):879-85.

39. Nielsen LH, Rahbek ET, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge. *Dan Med J.* juill 2014;61(7):A4874.

40. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.*

mars 2014;22(3):363–88.

41. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 26 juin 2018;
42. Presentations & Publications | Rare Disease Drug Development | Ultragenyx [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ultragenyx.com/pipeline/publications/>
43. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, Güran T, Atay Z, Omar A, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):7–11.

Légendes des figures

Figure 1 : Déformation des membres inférieurs caractéristique du diagnostic chez trois enfants atteint d'hypophosphatémie liée à l'X (**a, c, e**) et aspect de rachitisme radiologique avec hypertrophie des corticales osseuses sans résorption osseuse (**b, d, f, g**).

Figure 2 : Symptômes cliniques de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adulte : soins dentaires multiples (flèche 3), pertes dentaires (flèche 1), parodontite et taurodontisme (flèche 1) (**a**) ; déformations séquellaires des membres inférieurs et surpoids (**b, c**) ; enthésopathies (flèches 2 et 3), arthrose précoce (flèche 1) et pseudo-fracture (flèche 4) (**d**).

Figure 3 : Evolution de la déformation des membres inférieurs sous traitement conventionnel par dérivés actifs de la vitamine D et suppléments de phosphate. Résultats satisfaisants (a, b, c, d, e, f), insuffisants (g, h, i, j), ou mauvais (k, l, m, n).

Tableau 1: Diagnostic de XLH

	Nouveau-né Forme familiale	Enfant Forme familiale	Nourrisson-Enfant Forme de novo	Adulte Symptomatique
Investigation clinique			Recherche d'antécédent personnel ou familial de déformation des MI, anomalies dentaires, de douleurs osseuses et/ou de petite taille	
Radiographie		Main et poignet gauches (=âge osseux) MI (debout de face)	Main et poignet gauche (=âge osseux) MI (debout de face) ± Hanches et rachis lombaire*	Centrée sur la zone douloureuse
Biochimie sanguine	Phosphate PAL Créatinine	Phosphate, calcium PAL Créatinine PTH	Phosphate, calcium PAL Créatininémie PTH 25(OH)D; 1,25(OH) ₂ D Electrolytes**	Phosphate, calcium PAL Créatinine PTH 25(OH)D; 1,25(OH) ₂ D Electrolytes**
Biochimie urinaire	Phosphate Creatinine	Phosphate Creatinine Calcium	Phosphate Creatinine Calcium Electrolytes**	Phosphate Créatinine Calcium Electrolytes**
Confirmation	Génétique <i>PHEX</i>	Génétique <i>PHEX</i>	FGF23 intact Génétique <i>PHEX</i>	FGF23 intact Génétique <i>PHEX</i>

*afin d'éliminer les diagnostics différentiels de dysplasie osseuse ; ** afin d'éliminer les diagnostics différentiels de tubulopathie

Tableau 2 : Traitement du XLH, objectifs et suivi

	Analogues actifs de la vitamine D et suppléments de phosphate			Burosumab (42)			
	Nouveaux, cas familiaux	Diagnostic XLH <i>de novo</i>		Adultes	Enfant > 1 an		
Dose de départ	Alfacalcidol : 1 ug/j Phosphate : 50-60 mg/kg/j (4 prises/j)	Alfacalcidol : 1-1,5 ug/jour Phosphate : 40-60 mg/kg/jour (4 prises/jour)		Alfacalcidol : 1-1,5 ug/j Calcitriol : 0,5-0,75 ug/j Phosphate : 0-2500 mg/jour (2 prises/jour)	0,4 mg/kg en Europe		
Dose d'entretien	Alfacalcidol : 1-2 ug/jour Phosphate : 30-60 mg/kg/day (3 prises/jour)			Alfacalcidol : 0,5-1,5 ug/j Calcitriol : 0,25-0,5 ug/j Phosphate : 0-2500 mg/j (2 prises/j)	~ 1 mg/kg		
	Marqueur	Durée d'évolution	Action		Marqueur	Durée d'évolution	Action
Efficacité					Phosphate	2-4 mois	Adapter la dose de burosumab par paliers de 0,4 mg/kg toutes les 4 semaines
					Excretion urinaire de phosphate (TRP, TmPi/DFG)	2-4 mois	
					1,25 (OH) ₂ D	2-4 mois	
	PAL	6-12 mois	Adapter la dose		PAL	6-12 mois	

			des analogues de la vitamine D et/ou suppléments de phosphate				
	Amélioration de la déformation des MI	3-4 ans	Adapter la dose des analogues de la vitamine D et/ou suppléments de phosphate et adresser au chirurgien orthopédique		Amélioration de la déformation des MI		Adapter la dose de burosumab et adresser au chirurgien orthopédique
	Amélioration des douleurs, consolidation des fractures	Plusieurs mois		Adapter la dose des analogues de la vitamine D et/ou suppléments de phosphate et adresser au chirurgien orthopédique	6MWT	12 mois	
					RGI-C (Radiographies des MI)	10-12 mois	
	Taille Amélioration de la vitesse de croissance	1 an	Adapter la dose des analogues de la vitamine		Amélioration de la vitesse de croissance	?	?

			D et/ou suppléments de phosphate				
	Marqueur	Fréquence du suivi			Marqueur	Fréquence du suivi	
Marqueurs	Calcium	3-6-12 mois			Calcium	3-6 mois	
	Calcium urinaire	3-6-12 mois			Calcium urinaire	3-6 mois	
	PTH	3-6-12 mois			PTH	3-6 mois	
	25(OH)D	6-12 mois			25(OH)D	6-12 mois	
	Echographie rénale	1-2 ans			Echographie rénale	1-2 ans	
					Echographie cardiaque	Avant début du traitement Tous les 1-2 ans	
	Radiographies des MI	Si la déformation ne s'améliore pas sous traitement Si une chirurgie est indiquée Centrée sur une zone douloureuse			Radiographies des MI	Avant début du traitement Si la déformation ne s'améliore pas sous traitement Si une chirurgie est indiquée Centrée sur une zone douloureuse	
	Radiographies			Si une chirurgie est indiquée Centrée sur une zone douloureuse			

TmPi/DFG : taux maximal de réabsorption du phosphate, fonction du débit de filtration glomérulaire ; MI : membres inférieurs; PAL : phosphatase alcaline (43) ; 6MWT : 6 minute walk test (28) ; RGI-C : radiographic global impression of change (=score de rachitisme);

Figure 1

Figure 2

Figure 2