



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **HYPOPHOSPHATEMIES HEREDITAIRES A FGF23 ELEVE (dont hypophosphatémies liées à l'X)**

**Centre de référence des maladies rares du métabolisme du  
calcium et du phosphate**

**Mars 2018**

# Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Synthèse à destination du médecin traitant .....	5
<b>1 Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Objectifs et méthodes du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
3.1 Objectifs.....	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	10
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	12
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic .....	14
3.6 Recherche de contre-indications au traitement.....	17
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient .....	17
3.8 Conseil génétique.....	17
<b>4 Prise en charge thérapeutique chez l'enfant .....</b>	<b>18</b>
4.1 Objectifs.....	18
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	19
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	19
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) 24	
4.5 Recours aux associations de patients.....	25
4.6 Autre ... ..	25
<b>5 La prise en charge de la transition .....</b>	<b>25</b>
<b>6 La prise en charge chez l'adulte.....</b>	<b>26</b>
6.1 Objectifs.....	26
6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	27
6.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	27
6.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) 30	
6.5 Recours aux associations de patients.....	31
6.6 Autre ... ..	31

<b>7</b>	<b>Suivi</b> .....	<b>31</b>
7.1	Objectifs.....	31
7.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	31
7.3	Rythme et contenu des consultations.....	33
7.4	Examens complémentaires.....	35
<b>8</b>	<b>Cas particuliers</b> .....	<b>37</b>
8.1	hyperparathyroïdie tertiaire.....	37
8.2	Grossesse/allaitement.....	38
8.3	Ménopause.....	38
<b>Annexe 1.</b>	<b>Liste des participants</b> .....	<b>39</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Tableau des concentrations de PAL en fonction de l'âge</b> .....	<b>42</b>
<b>Annexe 3 :</b>	<b>Tableau de calcul du TRP</b> .....	<b>44.</b>
<b>Annexe 4 :</b>	<b>Normes du rapport calcium/creatinine</b> .....	<b>46</b>
<b>Annexe 5 :</b>	<b>Diagnostics différentiels</b> .....	<b>48</b>
<b>Annexe 6</b>	<b>Conditions de prélèvements</b> .....	<b>50</b> Erreur ! S
<b>Annexe 7.</b>	<b>Mesures du DIC et du DIM</b> .....	<b>52</b>
<b>Annexe 8 :</b>	<b>Coordonnées et organigramme du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patient</b> ...	<b>55</b>
<b>Annexe 9</b>	<b>Apports calciques journaliers recommandés</b> .....	<b>56</b>

# Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité Physique Adaptée
DIC	Distance Inter-Condyléenne
DIM	Distance Inter-Malléolaire
DMO	Densitométrie Osseuse
FGF23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MIBI	Méthoxy-isobutyl-isonitrite
PAI	Protocole d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatase Alcaline
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTH	Parathormone
TIO	<i>Tumor-Induced Osteomalacia</i>
TRP	Taux de Réabsorption du Phosphore
XLH	<i>X-linked hypophosphatemia (hypophosphatémie liée à l'X)</i>

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé sont des maladies rares, génétiques, caractérisées par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate. Chez l'enfant, elles sont souvent appelées « rachitismes hypophosphatémiques », ou, anciennement « rachitismes vitamino-résistants ». La forme la plus fréquente est l'hypophosphatémie liée à l'X ou XLH (*X-linked hypophosphatemia*).

Chez l'enfant, ces pathologies sont révélées par un rachitisme, un retard d'acquisition de la marche, une déformation des membres inférieurs, un retard de croissance staturo-pondérale, une craniosténose, et des abcès dentaires spontanés. Typiquement, le rachitisme et les signes associés ne sont pas guéris par l'administration de vitamine D native. A l'âge adulte, les patients présentent des douleurs diffuses musculo-squelettiques (osseuses et articulaires), des fractures/fissures liées à l'ostéomalacie, une arthrose précoce, des ossifications/calcifications et des enthésopathies (ossifications des enthèses) une faiblesse musculaire à prédominance proximale avec asthénie et des atteintes dentaires sévères.

Biologiquement, les patients ont une hypophosphatémie avec fuite rénale de phosphate sélective (la phosphaturie est mesurable ou élevée et donc inadaptée à la phosphatémie sans arguments pour une tubulopathie proximale (glycosurie ou protéinurie)), une calcémie normale, une concentration sanguine de FGF23 intacte normale (moitié supérieure de la normale) ou élevée, inadaptée à l'hypophosphatémie (le FGF23 est l'hormone qui induit la perte urinaire de phosphate). Les enfants ont une concentration sanguine de phosphatases alcalines (PAL) augmentée, moins souvent observée chez l'adulte.

Du fait des multiples atteintes, les patients doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire et régulière, en lien avec un Centre de Référence, associant pédiatres, endocrinologues, rhumatologues,

chirurgiens orthopédistes, néphrologues, généticiens, radiologues ORL, neurochirurgiens, dentistes, kinésithérapeutes, assistantes sociales et médecins traitants.

Le traitement médical conventionnel est basé sur l'administration conjointe d'une supplémentation orale pluriquotidienne par phosphate et d'analogues actifs de la vitamine D. Le traitement par burosumab (anticorps antiFGF23) constitue une alternative thérapeutique, en particulier dans les formes sévères.

Chez l'enfant, les objectifs du traitement sont d'assurer une minéralisation optimale du squelette et des dents, de promouvoir la croissance et de limiter les douleurs et les déformations osseuses. Il doit être instauré dès que possible après le diagnostic et poursuivi au moins jusqu'à la fin de la croissance. Les posologies sont en permanence adaptées à la croissance, aux événements de la vie et aux complications potentielles du traitement (néphrocalcinose, hyperparathyroïdie). Ainsi la surveillance paraclinique (biologique et rénale) doit être régulière. Les objectifs biologiques du traitement sont de ramener les concentrations de PAL au plus près de la valeur normale supérieure pour l'âge et de maintenir les valeurs de calciurie et de PTH dans les valeurs normales. La normalisation de la phosphatémie qui, n'est pas ou peu modifiée par le traitement, n'est pas un objectif du traitement conventionnel.

Les patients qui ont des déformations des membres inférieurs résiduelles à la fin de la croissance, ou qui menacent les articulations, ont une/des chirurgie(s) orthopédique(s) correctrice(s).

Chez l'adulte, le traitement est continué ou repris lorsque les patients sont symptomatiques (douleurs musculosquelettiques, fractures, ostéomalacie, fatigue) ou lors de certaines situations (grossesse, ménopause, allaitement, chirurgie dentaire ou orthopédique).

Les manifestations dentaires sont fréquentes et parfois sévères ; elles concernent les enfants et les adultes. Il faut les prévenir, en association avec le traitement médical, par une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et, si besoin, par un traitement spécifique dans un Centre de Référence expert.

# Texte du PNDIS

## 1 Introduction

Les hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé sont des maladies génétiques rares caractérisées par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate. Chez l'enfant, elles sont généralement appelées « rachitismes hypophosphatémiques », ou, anciennement « rachitismes vitamino-résistants ». La forme la plus fréquente est l'hypophosphatémie liée à l'X ou XLH (X-linked hypophosphatemia).

Il s'agit de pathologies héréditaires qui peuvent être causées par des défauts de plusieurs gènes impliqués dans la production ou la signalisation du FGF23, une hormone impliquée dans la régulation de la phosphatémie :

- hypophosphatémie liée à l'X ou XLH est causée par des mutations hétérozygotes de *PHEX* ;
- le rachitisme autosomique dominant ou l'hypophosphatémie autosomique dominante- (ADHR ou *Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets*) est causé par des mutations hétérozygotes de *FGF23* ;
- le rachitisme autosomique récessif ou l'hypophosphatémie autosomique récessive- (ARHR ou *Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets*) est causé par des mutations de *DMP1* ou *ENPP1*

Ces pathologies se caractérisent dans l'enfance par un rachitisme, des déformations des membres inférieurs et un retard de croissance apparaissant à l'âge de la marche, associés à des signes dentaires et des caractéristiques biologiques (hypophosphatémie, phosphaturie inadaptée, calcémie normale, concentration de PTH normale ou modérément élevée).

La pathologie est mieux connue chez l'enfant puisqu'elle est révélée par un rachitisme qui ne se guérit pas avec le traitement par vitamine D. Longtemps il a été estimé que les adultes n'avaient pas de manifestation clinique. Aujourd'hui, il apparaît évident que, même bien traités pendant l'enfance, les patients adultes peuvent présenter une symptomatologie rhumatologique handicapante à partir de leur 3<sup>ème</sup> décennie qui altère leur qualité de vie.

Ce PNDS ne concerne pas les hypophosphatémies dues à des fuites rénales de phosphate secondaires à une pathologie primitivement rénale (tubulopathie proximale), ou à une toxicité rénale médicamenteuse de même que celles dues aux carences nutritionnelles en phosphore.

## **2 Objectifs et méthodes du protocole national de diagnostic et de soins**

### **2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins**

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins optimaux actuellement proposés aux patients atteints d'hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevé. Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Il peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin du Centre de Référence notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevée. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

## 2.2 Méthodes du protocole national de diagnostic et de soins

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

La bibliographie a été réalisée à partir des mots clés suivants : osteomalacia (mot Mesh), hypophosphatemic rickets (mot Mesh), *familial hypophosphatemic rickets* (mot Mesh) et *X-linked hypophosphatemia*. La recherche a été faite sur PubMed sur tous les articles depuis 1975, humains, en anglais et en français y compris les « case reports ». Sur les 4568 résultats, 138 articles ont été retenus. Après analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaires. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un comité d'experts pour relecture (**Annexe 1**). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires.

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

Les objectifs sont multiples et différents chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, les objectifs sont de faire un diagnostic précoce et de suspecter une hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevé devant les signes cardinaux suivants : une déformation des membres inférieurs en genu varum ou en genu valgum révélatrice d'un rachitisme, des abcès dentaires à répétition sur dents semblant intactes, une craniosténose ou une concentration sanguine de PAL élevée avec une hypophosphatémie.

Chez l'adulte, les objectifs sont de faire un diagnostic dans un contexte de signes généralement peu spécifiques : une déformation des membres inférieurs datant de l'enfance, des fissures osseuses et des douleurs osseuses en rapport avec une ostéomalacie, une arthrose précoce et des ossifications des enthèses (enthésopathies) et bien souvent un très mauvais état dentaire.

Dans tous les cas, une hypophosphatémie chronique associée à une fuite rénale isolée de phosphate doit faire évoquer le diagnostic.

Il est nécessaire de confirmer le diagnostic, de rechercher les complications de la maladie et d'instituer la prise en charge multidisciplinaire. Il convient de proposer au patient une prise de contact avec les associations de patients (<http://www.rvrh.fr/>).

### 3.2 Professionnels impliqués :

- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues
- Rhumatologues et pédiatres rhumatologues
- Néphrologues et pédiatres néphrologues
- Chirurgiens orthopédistes adultes et pédiatriques
- Neurochirurgiens adultes et pédiatriques
- ORL adultes et pédiatriques
- Dentistes et orthodontistes
- Biologistes
- Radiologues adultes et pédiatriques
- Généticiens

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

La pathologie peut avoir des présentations cliniques variables et de degré de sévérité diverses ; les points d'appel sont multiples et différents chez l'enfant et l'adulte.

Chez l'enfant, le diagnostic sera évoqué devant les signes cliniques suivants:

- une déformation des membres inférieurs (en genu *varum* dans 2/3 des cas ou genu *valgum* pour un tiers des patients – la déformation est en général du même type des 2 côtés mais peut être aussi inverse) révélant un rachitisme,
- un retard d'acquisition de la marche avec une marche dandinante,
- un ralentissement et/ou un retard de croissance,
- des abcès dentaires à répétition ou la survenue de cellulite faciale d'origine dentaire sur une dent d'apparence extérieure normale,
- un élargissement des poignets et des chevilles,
- des douleurs osseuses (prédominant aux genoux et membres inférieurs),

- une limitation du périmètre de marche,
- et une craniosténose.

Les radiographies montrent des signes de rachitisme (déformations osseuses, élargissement des métaphyses, bordures floues des zones métaphysaires, augmentation de la hauteur de la physe, hypominéralisation). Les radiographies dentaires (panoramique, rétro-coronaire ou rétro-alvéolaire) montrent les signes communs du rachitisme : élargissement des chambres pulpaire généralisé avec cornes pulpaire proéminentes, hypominéralisation dentinaire (bien visible sous la jonction amélo-dentinaire) et lésions péri-apicales étendues sans cause dentaire décelable.

Par ailleurs, le diagnostic peut être fait précocément lors d'un dépistage familial après la découverte d'un premier cas dans la famille.

Le diagnostic est le plus souvent fait dans l'enfance ; néanmoins certains patients peuvent être dépistés à l'âge adulte devant :

- des douleurs osseuses liées à l'ostéomalacie
- une fatigue musculaire à prédominance proximale
- une déformation des membres inférieurs datant de l'enfance,
- des fractures, et/ou fissures ou une ostéomalacie,
- une petite taille
- des douleurs articulaires (genoux, bassin, rachis) en rapport avec une arthrose ou des ossifications des enthèses (enthésophytes ou ostéophytes) associées à une raideur et à une diminution du périmètre de marche
- un mauvais état bucco-dentaire avec de nombreuses dents dévitalisées (notamment celles du bloc incisivo-canin mandibulaire), une parodontite modérée à sévère, ou encore plusieurs lésions péri-apicales asymptomatiques sur dents déjà traitées endodontiquement ou non,
- des signes auditifs incluant perte brutale ou baisse progressive de l'audition, et surdité.

Chez l'adulte, les signes radiologiques sont :

- une ostéomalacie, des fractures, des fissures, des pseudo-fractures, (plus fréquemment aux fémurs et aux tibias)

- des signes d'arthrose, avec des ostéophytes, des ossifications/calcifications et des ossifications des enthèses (sites d'insertion ligamentaires ou tendineux) (enthésopathies))
- sur le panoramique dentaire des chambres pulpaires larges, des dents dévitalisées, des alvéolyses généralisées, et/ou des lacunes osseuses étendues à plusieurs dents.

Biologiquement, les signes d'appel sont :

- une hypophosphatémie
- une fuite rénale de phosphate sélective (phosphaturie mesurable ou élevée inadaptée à la phosphatémie sans autre signe de tubulopathie proximale tels glycosurie ou protéinurie)
- une concentration sanguine de FGF23 intact élevée,
- et, chez l'enfant uniquement, une concentration sanguine de PAL augmentée qui fait le diagnostic de rachitisme.

Il est important de noter que les concentrations sanguines (plasma ou serum) normales de phosphate et de PAL varient avec l'âge (**Annexe2**).

Il convient donc d'utiliser les références appropriées à l'âge afin de ne pas méconnaître une hypophosphatémie ou une augmentation des PAL et pourraient retarder le diagnostic.

A noter que la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par ostéodensitométrie n'est pas un élément contributif du diagnostic d'ostéomalacie.

Par ailleurs, le diagnostic peut être fait tardivement lors d'une enquête familiale après la découverte d'un cas dans la famille (le plus souvent chez un enfant apparenté au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré).

### **3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel**

Chez l'enfant, la confirmation diagnostique est faite devant l'association de :

- hypophosphatémie par fuite rénale de phosphate sélective (phosphaturie mesurable ou élevée inadaptée à la phosphatémie sans glycosurie ou protéinurie et/ou taux de réabsorption du phosphate (TRP) bas : <85% de la charge filtrée) (**Annexe 3**)
- concentration de PAL augmentées,

- concentration de PTH normale ou à la limite supérieure de la normale,
- calcémie normale ou à la limite inférieure de la normale,
- calciurie basse, le plus souvent évaluée par le rapport calcium/creatinine sur une miction (**Annexe 4**)

**La concentration sanguine de FGF23 intact est augmentée ou inadaptée à la phosphatémie (normale ou à la normale haute)**

**A NOTER : le dosage du FGF23 n'est actuellement pas remboursé pas l'assurance maladie.**

Il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels tels que (**Annexe 5**)

- un rachitisme dû à une anomalie du métabolisme de la vitamine D ou un rachitisme nutritionnel (la calcémie est basse et la PTH est très élevée, et la phosphaturie est basse, appropriée)
- une hyperparathyroïdie primaire (la calcémie est élevée et la PTH est élevée) ou secondaire (la calcémie est normale ou basse et la PTH est élevée),
- une tubulopathie proximale (ou syndrome de de Toni-Debré – Fanconi) non limitée à la perte de phosphate (c'est à dire associée à une protéinurie de bas poids moléculaire comme la beta-2-microglobuline et/ou à une glycosurie normoglycémique et/ou à une acidose métabolique et/ou à une amino-acidurie et/ou à une hypouricémie et/ou une hypokaliémie) ; il convient de faire un bilan de tubulopathie.

Il est important de noter que les valeurs de référence des concentrations de phosphate sanguin et de PAL varient avec l'âge (**Annexe 2**) et que les conditions de prélèvements sont importantes (**Annexe 6**).

Chez l'adulte, la confirmation diagnostique peut-être faite devant l'association de :

- hypophosphatémie par fuite rénale de phosphate sélective (phosphaturie mesurable ou élevée inadaptée à la phosphatémie sans glycosurie ou protéinurie et taux de réabsorption du phosphate (TRP) bas) (**Annexe 3**),
- concentration sanguine de 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 et donc inadaptée à la phosphatémie basse

**A NOTER : le dosage du FGF 23 n'est actuellement pas remboursé pas l'assurance maladie**

N.B : plusieurs dosages du FGF23 ont été disponibles en France les dernières années : le dosage du C-terminal de FGF23 en RU/mL (valeurs de référence <120 RU/mL), le dosage FGF23 intact Immotopics en ng/L (valeurs de référence <50 ng/mL) et depuis 2016 le dosage Liaison en ng/L (valeurs de référence : 23-93 ng/mL), ce dernier étant le plus fiable et recommandé. Seul le dosage de la forme intact de FGF23 (Immotopics ou Diasorin) permet d'affirmer le diagnostic de sécrétion inappropriée de FGF23. D'autres pathologies, non concernées ici, peuvent donner une élévation isolées du FGF23 c-terminal.

Il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels (**Annexe 5**) tels que

- une ostéomalacie oncogénique ou TIO (Tumor-Induced Osteomalacia) due à une sécrétion massive de FGF23 principalement par une tumeur mésenchymateuse le plus souvent bénigne et de petite taille (l'hypophosphatémie est acquise et profonde ; l'imagerie scintigraphique au <sup>111</sup>In-octréotide permet assez souvent de localiser la tumeur responsable),
- une hyperparathyroïdie primaire (la calcémie est élevée et la PTH est élevée) ou secondaire (la calcémie est normale ou basse, la PTH est élevée et il existe une cause identifiable à l'hyperparathyroïdie),
- une tubulopathie proximale limitée ou non à la perte de phosphate

**Les indications de dosage du FGF23 et de diagnostic génétique relèvent du spécialiste du Centre de Référence et confirment le diagnostic. Environ 10% des patients avec une hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevé n'ont pas de mutation identifiée dans les gènes connus.**

### **3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic**

Chez l'enfant :

	AVANT 5 ANS	APRES 5 ANS
<b>CLINIQUE</b>		
Mesure de la distance inter-malléolaire (DIM) et de la distance inter-condylienne (DIC) (Annexe 7)	✓	✓
Recherche d'hyperlaxité	✓	✓
Courbe de croissance	✓	✓
Périmètre crânien	✓	
Examen neurologique complet (recherche de complications de la craniosténose)	✓	✓
Bilan auditif		✓
Examen clinique dentaire	✓ *	✓
Test de marche de 6 minutes		✓
Echelle de qualité de vie		✓
<b>BIOLOGIE</b>		
Calcémie, phosphatémie, créatinémie	✓	✓
Calcium urinaire, créatinine urinaire, phosphate urinaire	✓ Sur échantillon	✓ Sur urines de 24h surtout s'il existe une hypercalciurie
25OH vitamine D	✓	✓
1,25-(OH) <sub>2</sub> vitamine D	✓	✓
PTH	✓	✓
PAL	✓	✓
FGF23	✓	✓
<b>IMAGERIE</b>		
Radiographie poignet	✓	✓
Radiographie des membres inférieurs en charge de face ***	✓	✓
Panoramique dentaire		✓

IRM cérébrale et médullaire pour évaluer la craniosténose	✓ **	✓
Echographie rénale	✓	✓

\* A partir de 3 ans, lorsque l'examen dentaire est possible

\*\* Si l'âge de l'enfant le permet sans sédation

\*\*\* Les radiographies seront de préférence effectuées avec un système de faible irradiation de type radiographies basse dose (système EOS® par exemple)

Chez l'adulte le bilan minimum à effectuer sera :

- Sur le plan clinique :
  - un examen clinique : poids, taille, un examen rhumatologique
  - une évaluation musculaire par test de marche de 6 minutes
  - un examen dentaire
  - un bilan ORL avec audiogramme +/- autres investigations si nécessaires
  - un examen neurologique complet et s'il existe des anomalies ou des symptômes, le bilan sera complété par une imagerie complémentaire
  - un score de qualité de vie (HAQ [*Health Assessment Questionnaire*]).
  
- Sur le plan biologique dosage de
  - calcémie, et phosphatémie créatininémie, ionogramme sanguin et réserve alcaline
  - calcium urinaire, créatinine urinaire et phosphate urinaire sur 24h
  - 25OH vitamine D
  - 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D
  - PTH
  - PAL
  - FGF23 intact
  
- Sur le plan radiologique :
  - Radiographies du bassin, du rachis et des membres inférieurs en charge ainsi que des zones douloureuses,
  - Une échographie ou un scanner rénal sans injection

- Une DMO
- Un panoramique dentaire
- Un scanner des rochers en cas d'atteinte de l'oreille (audition et/ou équilibre)

**Le dosage du FGF23 n'est actuellement pas remboursé par l'Assurance Maladie. Les radiographies seront de préférence effectuées avec un système de faible irradiation de type radiographies base dose (système EOS® par exemple).**

### **3.6 Recherche de contre-indications au traitement**

Il n'existe pas de contre-indication au traitement médical conventionnel.

La posologie sera adaptée par le médecin référent du Centre de Référence en fonction des paramètres de suivi cliniques et paracliniques.

La grossesse et l'allaitement ne sont pas une contre-indication au traitement.

### **3.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

L'annonce diagnostique est faite lors d'un entretien dédié par un spécialiste expert de la maladie appartenant au Centre de Référence (**Annexe 8**) en présence du patient et de ses parents si ce dernier est mineur ou seul s'il est adulte. Le patient recevra des explications sur la prise en charge et l'évolution de la pathologie. Les coordonnées des associations de patients sont communiquées au patient.

### **3.8 Conseil génétique**

Le conseil génétique doit être fait par un médecin expert de la pathologie, membre du Centre de Référence.

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.

Environ 10% des patients n'ont pas de défaut génétique identifié et près de 80% des patients ont une mutation de *PHEX*.

Chez quelques patients ayant une atteinte *de novo*, le défaut génétique est post-zygotique et est présent à l'état de mosaïque.

En France, l'approche diagnostique en génétique moléculaire la plus pertinente est l'approche par séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes comprenant tous les gènes impliqués dans la production et la signalisation du FGF23.

Lorsqu'un diagnostic d'hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevé est posé, il convient de réaliser un dépistage familial par un dosage de la phosphatémie et une étude génétique.

Le diagnostic pré-implantatoire est théoriquement réalisable lorsqu'un défaut génétique a été identifié. Son indication est du ressort d'un Centre labelisé en DPI en France.

Les indications de diagnostic anténatal doivent être discutées au cas par cas dans les Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

## 4 Prise en charge thérapeutique de l'enfant

### 4.1 Objectifs

Chez l'enfant, le traitement est obligatoire sinon les signes cliniques s'aggravent progressivement et laissent des séquelles définitives (rhumatologique, orthopédique, psychologique). Il vise à

- améliorer la minéralisation des tissus osseux et dentaires pour
  - prévenir ou corriger les déformations des membres inférieurs
  - améliorer la croissance,
  - améliorer la minéralisation des dents permanentes et prévenir ou limiter le nombre d'abcès ou de cellulites sur les dents temporaires et permanentes,
  - prévenir ou corriger les malpositions dentaires et les dysmorphoses squelettiques par un traitement orthodontique,

- diminuer les douleurs,
- améliorer la force musculaire,
- diminuer le risque de complications à long terme :
  - baisse de l'audition,
  - conséquences de la craniosténose,
- et prévenir ou limiter les risques liés au traitement :
  - hyperparathyroïdie
  - néphrocalcinose.

## **4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Pédiatres endocrinologues
- Pédiatres rhumatologues
- Pédiatres néphrologues
- Chirurgiens orthopédistes pédiatriques
- Neurochirurgien pédiatrique
- ORL pédiatriques
- Ophtalmologues
- Dentistes et orthodontistes
- Biologistes
- Radiologues pédiatriques
- Kinésithérapeutes
- Diététiciens
- Podologues
- Assistantes sociales
- MDPH
- Psychologues
- Infirmières

## **4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)**

### **MEDICAMENTEUSE**

Le traitement actuel de première intention consiste en la prise concomitante de :

- analogues actifs de la vitamine D : alfacalcidol (Unalfa®) ou calcitriol (Rocaltrol®),
- et supplément oral de phosphate en plusieurs prises quotidiennes. Les prises de phosphate doivent être séparées de 4 heures au minimum, et ne doivent pas être concomitantes des apports alimentaires en calcium (intervalle de 20 minutes avec les biberons, lait et laitages).

Le traitement est ajusté de façon trimestrielle par les experts du Centre de Référence. Il est ajusté sur des paramètres cliniques incluant la croissance, le poids, les déformations osseuses, les douleurs, l'atteinte dentaire et des paramètres para-cliniques comme les PAL, la calciurie et la PTH.

Ce traitement est débuté le plus tôt possible et poursuivi au minimum jusqu'à la fin de la croissance (les traitements précoces sont associés à une meilleure réponse thérapeutique et à une adhérence optimale). A ce jour, dans la plupart des cas, les experts proposent de continuer le traitement chez l'adulte, mais la pertinence de la poursuite du traitement sera évaluée lors de la consultation de transition (cf infra).

<b>PERIODE</b>	<b>PHOSPHATE ORAL</b>	<b>ANALOGUE DE LA VITAMINE D (ALFACALCIDOL **)</b>
0-5 ans	55-70mg/kg/j* en 4 prises	1,25-2µg/j* en 1 prise
5 ans - début puberté (vers 10 ans)	45-60mg/kg/j* en 3 prises	1.0-2 µg/j* en 1 prise
Adolescence	35-50 mg/kg/j* en 3 prises	1.5-3 µg/j* en 1 prise

\* Les doses sont indiquées en termes de phosphore élément (à distinguer des doses de phosphate), à titre indicatif, et doivent être ajustées par l'équipe médicale.

\*\*Seules les doses d'alfacalcidol sont indiquées. Pour chaque prise, il faut diviser ces chiffres par 2 pour obtenir les doses indicatives de calcitriol.

- La 25OH vitamine D est indiquée chez tous les patients, pendant toute la vie à une dose permettant d'obtenir des concentrations circulantes de 25OH vitamine D entre 20 et 80 ng/ml.
- Hormone de croissance. Certains patients gardent une petite taille (taille < -2DS) malgré un traitement bien équilibré et une normalisation des PAL. Le traitement par hormone de croissance peut être efficace pour améliorer la vitesse de croissance. Il est hors AMM et sera envisagé après concertation pluridisciplinaire de l'équipe spécialiste du Centre de Référence.
- Les antalgiques. Le paracétamol est utilisé de façon occasionnelle pour le traitement des douleurs persistantes des membres inférieurs.

### **ANTI FGF23 :**

Les anticorps anti FGF23 (burosumab) ont fait l'objet d'essais cliniques chez l'enfant ; ils améliorent les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques de rachitisme. Leur utilisation sera privilégiée chez les enfants atteints de formes sévères, réfractaires au traitement conventionnel ou compliquées. Certains objectifs thérapeutiques du traitement par burosumab diffèrent de ceux du traitement par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ; en effet, ce traitement permet d'obtenir une phosphatémie dans les limites de la normale, et une synthèse endogène de la forme active de la vitamine D. Ce traitement sera encadré par les centres experts.

### **DENTAIRE :**

Les soins dentaires sont un élément majeur de la prise en charge thérapeutique.

Ils consistent en

- un enseignement précoce et répété de l'hygiène orale,
- un scellement systématique de sillons des molaires temporaires et des molaires permanentes,
- le dépistage régulier de foyers infectieux (radios panoramique ou rétro-alvéolaire),

- et le renforcement de ce dépistage (tous les 3 mois) pendant un traitement orthodontique

La pathologie ne contre-indique pas l'orthodontie mais celui-ci ne peut s'envisager que chez un patient ayant une excellente hygiène orale, et un traitement médical équilibré et en place depuis plus de 6 mois.

## **ORTHOPEDIQUE**

Une surveillance annuelle clinique est requise (mesure des DIC et DIM) – Des clichés corps entier en position debout (priviliégiant une faible irradiation comme avec le système EOS®) sont réalisés lors du diagnostic puis tous les 5 ans ou en cas d'indication chirurgicale. Cette dernière fait appel à des ostéotomies fémorale(s) et/ou tibiale(s).

Il convient idéalement de différer la chirurgie à la fin de croissance avec un équilibre biologique de la maladie satisfaisant. Une chirurgie peut être indiquée avant la fin de la croissance en cas de déformation majeure entraînant une déstabilisation du genou avec risque d'instabilité articulaire secondaire arthrogène. Dans ce cas il existe un risque important de récurrence de la déformation voire d'épiphysiodèse iatrogène. Dans ce cas aussi, il est important de veiller au contrôle biologique pré mais aussi post-opératoire.

## **NEUROCHIRURGICALE**

Les enfants atteints d'une hypophosphatémie à FGF23 élevé peuvent présenter une altération de la croissance du crâne.

Cette atteinte se présente principalement sous la forme d'une craniosténose secondaire à la fermeture prématurée de la suture sagittale. De façon plus rare d'autres sutures peuvent aussi être concernées, comme la suture coronale.

Ces formes secondaires de craniosténoses peuvent survenir suffisamment tardivement pour que la morphologie du crâne soit peu altérée et ne sont parfois mises en évidence que par une imagerie crânienne.

Cette altération de croissance peut entraîner une disproportion crânio-encéphalique qui peut se manifester par des signes d'hypertension intra-crânienne chronique et des répercussions sur les

nerfs optiques (œdème papillaire au fond d'oeil). Au niveau de la fosse cérébrale postérieure, cette disproportion peut entraîner une descente des amygdales cérébelleuses (malformation de Chiari de type I) et l'apparition d'une syringomyélie (cervicale, parfois lombaire voire holocorde).

Il est donc nécessaire lors de l'examen clinique de rechercher les éventuels signes d'hypertension crânienne, ceux de la malformation de Chiari voire d'une syringomyélie et que l'on complète le cas échéant avec une imagerie adaptée (IRM cérébrale voire scanner crânien pour la craniosténose ; IRM de la jonction crâniovertébrale pour la malformation de Chiari et IRM de moelle pour la syringomyélie).

La prise en charge de ces anomalies, si elles sont symptomatiques, sera chirurgicale.

## **ORL**

Le dépistage et la surveillance d'une atteinte de l'oreille sont essentiels chez ces enfants. L'atteinte peut concerner la fonction auditive et/ou vestibulaire (équilibre) de l'oreille.

Les surdités retrouvées sont de type transmissionnelles liées à une atteinte des osselets le plus souvent, ou de type neurosensorielles par atteinte de l'oreille interne encore mal comprises à ce jour.

Les atteintes vestibulaires, pouvant avoir un retentissement sur l'équilibre, sont également assez diverses avec des atteintes des différentes fonctions d'équilibre. Le plus souvent ces dernières sont compensées par l'adaptation cérébrale mais les atteintes des membres inférieurs peuvent en compliquer l'évolution.

Enfin les atteintes cochléaires et vestibulaires peuvent s'associer de différentes manières constituant des tableaux divers. Ces atteintes sont susceptibles d'évoluer justifiant une surveillance régulière même en l'absence d'atteinte chez l'enfant.

Il est donc indispensable en particulier chez l'enfant de réaliser au plus tôt un suivi auditif par dépistage néonatal, suivi d'un examen plus précis avant l'âge de 5 ans et un suivi régulier en fonction de ces premiers résultats.

En cas d'atteinte, un scanner des rochers sera demandé afin de préciser l'extension et l'évolutivité de l'atteinte.

## **DIETETIQUE :**

Pour optimiser la croissance, il est important d'avoir des apports calciques adaptés pour l'âge (**Annexe 9**). Il faut favoriser les apports en calcium alimentaire et éviter les suppléments de calcium.

#### **4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

Il est important de réaliser une éducation des parents et des enfants sur les conditions particulières de la prise médicamenteuse notamment des suppléments de phosphate. En effet, ceux-ci doivent être initiés à la fréquence de 4 prises/jour, espacées de 4h. L'importance de l'observance thérapeutique sera rappelée au patient et aux parents.

A noter que l'on évitera par ailleurs tous les traitements alcalinisants de type citrate de potassium.

L'administration pluriquotidienne du traitement conduit à mettre en place un Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) pour la prise médicamenteuse à l'école.

Face au risque accru d'abcès d'origine dentaire, il est important d'obtenir du patient et de ses parents une bonne coopération pour permettre :

- un suivi dentaire régulier (tous les 6 mois) et augmenté en cas de traitement orthodontique (tous les 3 mois),
- la détection précoce par la famille ou le patient de signes d'infection dentaires (voussure ou fistule type « bouton blanc »),
- une bonne hygiène orale pour prévenir les maladies parodontales.

L'adhésion au traitement médicamenteux est un élément important de la prise en charge dentaire, les patients avec un bon équilibre thérapeutique ayant moins de complications dentaires. Le traitement d'orthodontie ne peut être initié que si le patient prend correctement son traitement général.

Sur le plan chirurgical orthopédique : une surveillance post-opératoire clinique fait appel à la mesure des DIC et DIM ainsi qu'à l'évaluation de la torsion tibiale, de la stabilité articulaire du genou et de la taille. Des clichés corps entier en position debout avec un appareil de type

EOS® sont réalisés à 1 an post-opératoire et/ou en fin de croissance puis à 20 ans et tous les 5 ans. Une surveillance biologique est de rigueur.

On effectuera aussi une prévention de la prise excessive de poids.

Chez l'enfant, il n'existe pas de contre-indication à la pratique sportive mais au contraire une incitation à la pratique sportive régulière. Certains patients peuvent avoir des difficultés lors des efforts musculaires prolongés (de type endurance) du fait de l'hypophosphatémie. Des dispenses de sport sélectives peuvent être nécessaires.

## **4.5 Recours aux associations de patients**

En France, depuis 2011, l'association de patients RVRH-XLH regroupe les patients atteints d'hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevé (<http://www.rvrh.fr/>).

## **4.6 Autre**

Un protocole de soins pour demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste (ALD17) sera demandée par le médecin expert du Centre de Référence (patients <16 ans) ou du centre de compétence. Il devra avoir la mention ORL, soins dentaires et orthodontie.

# **5 Prise en charge de la transition**

La transition est le passage de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge d'adulte. Elle a lieu généralement à la fin de la croissance.

La consultation de transition doit être organisée par l'équipe d'experts du centre de référence, au mieux de manière pluri disciplinaire.

Cette consultation est l'occasion de refaire une évaluation des atteintes et des complications potentielles de la maladie et de ses traitements.

La poursuite ou non du traitement médical par suppléments de phosphate et analogues de la vitamine D sera discutée lors de cette consultation de transition entre le patient et le médecin expert.

Dans tous les cas, le traitement par 25OH vitamine D est poursuivi.

## 6 Prise en charge thérapeutique de l'adulte

### 6.1 Objectifs

Chez l'adulte, le traitement par suppléments de phosphate et analogues de la vitamine D est indiqué si le patient a des symptômes ou dans certaines circonstances comme la grossesse, l'allaitement et pour encadrer les interventions chirurgicales dentaires ou orthopédiques. Bien qu'il y ait peu de données, les experts proposent de traiter les femmes ménopausées, particulièrement lorsqu'elles sont à risque de fragilité osseuse. Le traitement vise à

- améliorer la minéralisation des tissus osseux et dentaires :
  - prévenir ou diminuer les douleurs musculo-squelettiques, en particulier les douleurs osseuses liées à l'ostéomalacie, les fractures, les pseudo-fractures/ fissures
  - prévenir l'apparition de maladies parodontales et limiter le nombre d'abcès d'origine endodontique.
- améliorer la fatigue et la force musculaire,
- améliorer la raideur articulaire et le périmètre de marche
- prendre en charge des circonstances particulières comme la grossesse, l'allaitement ou la ménopause,
- encadrer des chirurgies orthopédique ou dentaire (3 mois avant jusqu'à 3 mois après)

Ce traitement doit s'envisager dans tous les cas en prévenant ou limitant les risques liés au traitement qui sont :

- Hyperparathyroïdie secondaire
- Néphrocalcinose et néphrolithiase

La prise d'un traitement médicamenteux chez l'adulte sera discutée systématiquement au cas par cas avec le patient par les experts du centre de référence.

## 6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- 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

## 6.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

### MEDICAMENTEUSE

Le traitement actuel consiste en la prise concomitante de :

- analogues actifs de la vitamine D : alfacalcidol (Unalfa<sup>®</sup>) ou calcitriol (Rocaltrol<sup>®</sup>),
- supplément oral de phosphate en plusieurs prises quotidiennes,
- et 25OH vitamine D.

Le traitement est ajusté de façon semestrielle ou annuelle par les experts sur les douleurs, l'atteinte dentaire, la calciurie et la concentration de PTH.

	<b>PHOSPHATE ORAL</b>	<b>ANALOGUE DE LA VITAMINE D (ALFACALCIDOL<sup>**</sup>)</b>	<b>25OH VITAMINE D</b>
--	---------------------------	--	----------------------------

Adulte	0-2000mg/j* en 2 prises	0-2.0µg/j* en 1 prise	Correction d'une éventuelle carence puis 1 ampoule tous les 2 mois*
--------	----------------------------	--------------------------	---

\*Les doses en phosphore élément sont données à titre indicatif et doivent être ajustées par l'équipe médicale.

\*\*Seules les doses d'alfacalcidol sont indiquées. Il faut diviser ces chiffres par 2 pour obtenir les doses indicatives de calcitriol.

### **ANTI FGF23 :**

Les anticorps anti FGF23 (burosumab) sont actuellement en cours d'essais cliniques chez les adultes. Ils montrent des résultats encourageants en termes d'amélioration des fractures et des douleurs d'ostéomalacie. Leur place dans la stratégie thérapeutique de l'adulte atteint d'hypophosphatémie liée à l'X doit être mieux définie, et encadrée par les centres experts.

### **RHUMATOLOGIQUE**

Les patients symptomatiques doivent avoir au moins une visite rhumatologique lors du parcours de soin au vu des complications rhumatologiques précoces (3<sup>ème</sup> décennie) à type d'arthrose précoce (genoux, hanches, rachis lombaire), d'ossifications des ligaments ou des enthèses (ostéophytes, enthésophytes).

Les objectifs du traitement rhumatologique seront la prise en charge de la douleur, de la raideur, de la fatigabilité musculaire, du conditionnement musculaire et du périmètre de marche pour diminuer les conséquences du handicap.

Les outils seront les antalgiques (palier 1 à 3), les cures courtes d'AINS, le traitement médical conventionnel (cité plus haut), les infiltrations articulaires et périarticulaires, la kinésithérapie, l'activité physique, le traitement de la douleur par des moyens non pharmacologiques. Dans tous les cas l'éducation du patient est

nécessaire pour le traitement de la douleur et la pratique de l'activité physique.

## **DENTAIRE :**

Les patients adultes ont en plus des manifestations dentaires retrouvées chez l'enfant, un risque accru de développer une parodontite.

L'objectif chez l'adulte est donc de traiter ou de retraiter les infections d'origine endodontique (parfois très volumineuses) et de prévenir ou de traiter la parodontite. Le scellement préventif des sillons dentaires peut être envisagé. Lorsque des dents sont absentes, une solution implantaire « simple » peut être réalisée, après reprise d'un traitement médical conventionnel bien suivi et en augmentant les délais de cicatrisation. Les greffes osseuses semblent contre-indiquées. Un traitement orthodontique est envisageable chez le patient adulte après traitement des foyers infectieux dentaires et de la maladie parodontale, et à condition qu'il prenne correctement son traitement général pendant toute la durée de l'orthodontie.

## **ORTHOPEDIQUE**

La prise en charge chirurgicale passe par

- Les ostéotomies de réaxation des déformations des membres inférieurs
- La prise en charge chirurgicale de la gonarthrose
- La prise en charge chirurgicale de la coxarthrose
- La prise en charge des fractures/fissures avec ostéosynthèse le plus souvent associées si besoin à une ostéotomie de réaxation en fonction de la localisation de la fracture et de l'importance de la déformation
- La prise en charge des fissures

## **NEUROCHIRURGICALE**

La malformation de Chiari représente parmi les altérations neurochirurgicales des hypophosphatémies à FGF23 élevé, celle qui peut nécessiter d'une prise en charge chirurgicale à l'âge adulte (si symptomatique).

## ORL

De façon similaire à l'enfant, il convient de suivre les adultes régulièrement puisque l'atteinte peut évoluer. Une absence d'atteinte dans l'enfance n'exclue pas une atteinte retardée justifiant une surveillance systématique à l'interrogatoire.

Le suivi sera identique à celui de l'enfant avec audiogramme au moindre doute, et bilan vestibulaire en fonction de l'atteinte auditive ou de la plainte du patient. L'imagerie consistera également à la réalisation d'un scanner des rochers.

### **6.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

Les atteintes osseuses et rhumatologiques peuvent entraîner chez les patients une diminution de la mobilité avec une prise de poids et un retentissement métabolique.

La prise en charge diététique et des comorbidités cardio-vasculaires est impérative. En particulier, il est recommandé de suivre les conseils de prise en charge de l'obésité et des complications cardio-vasculaires selon les recommandations nationales actuelles.

Toute indication de chirurgie bariatrique est à discuter **impérativement** avec l'équipe multidisciplinaire du Centre de Référence du fait des conséquences potentielles d'une malabsorption sur les paramètres du métabolisme phosphocalcique.

A noter que l'on évitera par ailleurs tous les traitements alcalinisants comme le citrate de potassium.

Face au risque accru d'abcès et cellulites d'origine dentaire et de parodontite, il est important d'obtenir du patient une bonne coopération pour permettre un suivi dentaire régulier comprenant au minimum une visite tous les ans. Comme chez l'enfant, l'adhérence au traitement médicamenteux est un élément important de la prise en charge dentaire, les patients observants ayant moins de complications dentaires et parodontales.

## **6.5 Recours aux associations de patients**

Voir 4.5

## **6.6 Autre**

Un protocole de soins pour demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste (ALD17) sera demandé par le médecin traitant (patients >16 ans) ou par le médecin expert du Centre de Référence (patients <16 ans). Il devra avoir la mention soins dentaires (et traitement orthodontique chez l'enfant).

# **7 Suivi**

## **7.1 Objectifs**

Les objectifs du suivi sont de

- améliorer la qualité de vie,
- prévenir les complications à court, moyen et long terme,
- limiter le handicap,
- faciliter l'observance du traitement,
- personnaliser le traitement sur les paramètres cliniques et biologiques,
- dépister les effets potentiels du traitement,
- informer les patients des avancées thérapeutiques dans le domaine des hypophosphatémies héréditaires et des associations de patients,
- accompagner le patient dans son parcours de soins,
- initier, poursuivre, adapter et mettre à jour l'éducation thérapeutique,
- aider à l'insertion scolaire et professionnelle,
- accompagner/informer le patient dans les démarches médico-sociales
- accompagner les patients dans les étapes clés de leur vie.

## **7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Endocrinologues et pédiatres endocrinologues.
- Rhumatologues et pédiatres rhumatologues

- Néphrologues et pédiatres néphrologues
- Chirurgiens orthopédistes adultes et pédiatriques
- ORL
- Ophtalmologues
- Dentistes et orthodontistes
- Biologistes
- Radiologues adultes et pédiatriques
- Kinésithérapeutes/APA (Activité Physique Adaptée)
- Diététiciens
- Podologues
- Assistantes sociales
- MDPH
- Associations de patients
- Psychologues
- Infirmière

### 7.3 Rythme et contenu des consultations

	0-5 ANS	5 ANS – DEBUT PUBERTE (VERS 10 ANS)	PUBERTE TRANSITION	ADULTE
<b>Rythme</b>	Tous les mois puis tous les 3 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>Poids/taille</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Périmètre crânien</b>	✓			
<b>Mesure de la Pression Artérielle Systolique et Diastolique</b>			✓	✓
<b>Suivi déformations (DIM+DIC) et hyperlaxité</b>	✓	✓	✓	
<b>Examen du rachis</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Périmètre de marche</b>		✓	✓	✓

<b>Test de marche de 6 min</b>		✓	✓	✓
<b>Examen neurologique</b>	✓	✓	A la transition	
<b>Examen dentaire</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Evaluation de la douleur</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Evaluation de la raideur</b>				✓
<b>Evaluation de l'asthénie</b>				✓
<b>Echelle de qualité de vie</b>		1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
<b>Consultation ORL et audiogramme A répéter dans le suivi selon les résultats</b>		✓	✓	✓
<b>Consultation orthopédique</b>		Si besoin	Systématique à la fin de la croissance	Si besoin

## 7.4 Examens complémentaires

	0-5 ANS	5 ANS – DEBUT PUBERTE (VERS 10 ANS)	PUBERTE TRANSITION	ADULTE
<b>Rythme</b>	Tous les mois puis tous les 3 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>Calcémie, Phosphatémie</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Créatinine</b>	✓	✓	✓	✓
<b>PTH</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Calciurie et créatininurie</b>	Sur échantillon	Sur échantillon sauf s'il existe une hypercalciurie (urines de 24h)		✓
<b>PAL</b>	✓	✓	✓	✓
<b>25OH Vitamine D</b>	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
<b>Bilan lipidique et HbA1C</b>				Selon les recommandations actuelle de la prise en

				charge des risques cardio-vasculaires
<b>Evaluation rénale</b>	Echographie rénale : -tous les ans s'il existe une néphrocalcinose - sinon tous les 2 ans Scanner rénal non injecté - à la transition			Echographie rénale ou scanner non injecté tous les 1 à 2 ans
<b>Radiographies*</b>	Si non amélioration ou aggravation des déformations osseuses sous traitement médical			Si point d'appel clinique
<b>Panoramique dentaire</b>		Tous les 18 mois en fonction des anomalies		Si point d'appel clinique
<b>Ostéodensitométrie</b>			A la transition	- tous les 3 ans si la 1 <sup>ère</sup> est pathologique - si événements osseux - à la ménopause

\*Le bilan radiographique sera réalisé de préférence avec la technique la moins irradiante possible comme le système EOS

## 8 Cas particuliers

### 8.1 Hyperparathyroïdie tertiaire

Elle est caractérisée par une hypercalcémie associée à une concentration sanguine de la PTH normale ou élevée. Il s'agit d'une complication de la maladie en partie causée et ou aggravée par la prise de phosphate et le déficit calcique chronique en cas de sous dosage en dérivés hydroxylés de la vitamine D.

Le dépistage se fait par le dosage de la calcémie et de la PTH.

Elle est souvent précédée par une phase d'hyperparathyroïdie secondaire, définie par une élévation de la PTH sans hypercalcémie. S'il existe une augmentation de la PTH il convient de diminuer la dose de phosphate et/ou d'augmenter celle de métabolite actif de la vitamine D et de corriger la carence en vitamine D si elle existe.

Dans le cas d'une autonomisation avec l'hypercalcémie la prise en charge sera chirurgicale devant l'absence d'effet bénéfique démontrée du cinacalcet après le bilan suivant :

- Imagerie rénale
- Mesure de la DMO (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur et radius)
- Scintigraphie au MIBI
- Echographie parathyroïdes.

Dans la mesure où les patients peuvent développer une atteinte pluriglandulaire, la chirurgie doit être impérativement confiée à un chirurgien expert, habitué de la prise en charge de cette pathologie.

Chez les patients qui développent une hyperparathyroïdie avant l'âge de 30 ans, une recherche de mutations de gènes prédisposants à l'hyperparathyroïdie primaire (même en absence de présentation syndromique ou familiale) comme *MEN1*, *CDKN1B* et *HRPT2* est recommandée. Avant la chirurgie parathyroïdienne, un dosage de calcitonine sérique doit être réalisé.

A NOTER que cette complication aggrave l'hypophosphatémie.

## 8.2 Grossesse/allaitement

Il n'existe pas de risque materno-foetal particulier par rapport à la population générale selon notre expérience.

Néanmoins, une surveillance rapprochée, un suivi obstétrical et une surveillance échographique dans une maternité de niveau 3 sont conseillés. Si la patiente n'est pas traitée initialement, il est proposé de reprendre le traitement tout au long de la grossesse et surtout au 3ème trimestre (minéralisation du squelette foetal), avec le traitement médical conventionnel (phosphate à la dose de 2000 mg/j en 2 prises et alfacalcidol entre 1 et 1.5 µg/j en 1 prise). Le traitement est autorisé et conseillé pour les patientes qui allaitent.

Le traitement et la grossesse doivent être suivis cliniquement et biologiquement tous les 2 mois.

Le dépistage de l'hypophosphatémie chez le nouveau-né se fera par un dosage de phosphatémie, phosphaturie, créatinine sanguine et urinaire et PAL. Il sera effectué au 3<sup>ème</sup> jour de vie.

## 8.3 Ménopause

Comme la transition, la ménopause est l'occasion de refaire un bilan des atteintes et des complications potentielles ostéoarticulaires. Dans ce cadre, il est indiqué de refaire une ostéodensitométrie tout en précisant que la maladie sous-jacente osseuse (ostéomalacie) est différente de l'ostéoporose.

Il existe une contre-indication aux traitements anti-ostéoporotiques de type bisphosphonates et dénosumab (risque d'aggravation de l'hypophosphatémie et des conséquences osseuses de l'ostéomalacie).

S'il existe une fragilité osseuse associée, il s'agit d'une indication à reprendre un traitement médical par phosphate et alfacalcidol si ce dernier a été arrêté.

S'il survient une fracture évoquant une origine ostéoporotique (poignet, vertèbre, extrémité supérieure du fémur), il faut proposer un Traitement Hormonal Substitutif en fonction des recommandations et des contre-indications en vigueur de ce traitement.

# Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Professeur Agnès Linglart, le Docteur Karine Briot, Mme Alessia Usardi et le Docteur Axelle Salcion, Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

## Rédacteurs

Axelle SALCION, Rhumatologue, Paris  
Karine BRIOT, Rhumatologue, Paris  
Agnès LINGLART, Pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre  
Justine BACCETTA, Pédiatre, Lyon  
Catherine CHAUSSAIN, Chirurgien Dentiste, Paris  
Martin BIOSSE-DUPLAN, Chirurgien Dentiste, Paris  
Federico DI ROCCO, Neurochirurgien, Lyon  
Peter KAMENICKY, Endocrinologue, Paris  
Jérôme NEVOUX, ORL, Le Kremlin-Bicêtre  
Philippe WICART, Chirurgien Orthopédiste, Paris

## Groupe de travail multidisciplinaire

Pol HARVENGT, Président de l'association de patient  
Pascal HOUILLIER, Néphrologue, Paris  
Anya ROTHENBUHLER, Pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre  
Frederic SAILHAN, Chirurgien Orthopédiste, Paris

## Groupe de relecture

Franck ACCADBLE, Chirurgien, Toulouse  
Catherine ADAMSBAUM, Radiologue, Paris  
Imane ALLAM, Infirmière endocrino-pédiatrie, Paris  
François BRAZIER, Physiologiste, Paris, SFNDT  
Martin FLAMANT, physiologiste, Paris  
Lionel GROUSSIN-ROULLIER, Endocrinologue, Paris, FIRENDO  
Laurianne GUTTERMANN, Pharmacienne, Paris  
Rose-Marie JAVIER, Rhumatologue Strasbourg, GRIO  
Delphine LAHOREAU, Diététicienne, Paris  
Jean-Denis LAREDO, radiologue, Paris  
Michel LAROCHE, Rhumatologue, Toulouse, SFR  
Denis MORIN, Néphrologue pédiatrique, Montpellier, Filière ORKiD  
Delphine ORSINI-DEMAY, Médecin généraliste, Rozay en brie  
Christine PIETREMENT, Pédiatre, Reims, SNP

Dominique PRIE, Physiologiste, Paris, SFE  
Sophie RIPAUX, Diététicienne, Paris  
Alexandra ROREN, Kinésithérapeute, Paris  
Jean-Pierre SALLES, Pédiatre, Toulouse, SFEDP  
Membres du comité de représentants OSCAR  
Membres du comité de pilotage Filières de Santé Maladies Rares

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence



## Annexe 2. Tableau des concentrations sanguines de PAL en fonction de l'âge

Âge	Valeurs de référence pour les filles					Valeurs de référence pour les garçons				
	Limite inférieure	Limite supérieure	Nombre d'échantillons	Limite inférieure de l'intervalle de confiance	Limite supérieure de l'intervalle de confiance	Limite inférieure	Limite supérieure	Nombre d'échantillons	Limite inférieure de l'intervalle de confiance	Limite supérieure de l'intervalle de confiance
0-14 jours	90	273	155	83-104	257-274	90	273	155	83-104	257-274
15 jours à <1 an	134	518	147	108-153	466-570	134	518	147	108-153	466-570
1 an à <10 ans	156	369	391	145-170	362-391	156	369	391	145-170	362-391
10 ans à <13 ans	141	460	154	114-171	424-476	141	460	154	114-171	424-476
13 ans à <15 ans	62	280	68	56-68	254-301	127	517	66	112-149	481-546
15 ans à <17 ans	54	128	74	50-58	122-133	89	365	64	84-97	329-388
17 ans à <19 ans	48	95	40			59	164	54		

Adapté à partir de Colantonio et al., 2012

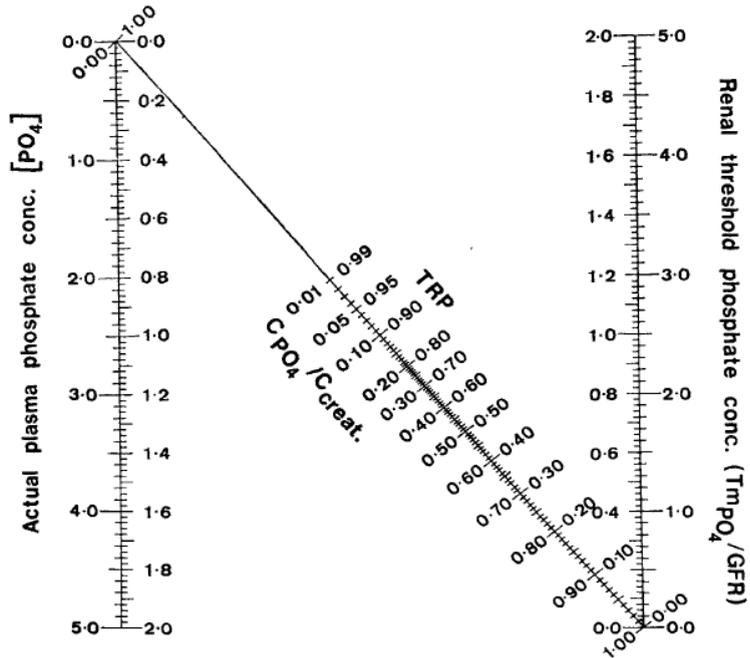
## Annexe 3. Calcul du TRP

**Le TRP (ou Taux de Réabsorption du Phosphore) se calcule selon la formule suivante :**

$$\text{TRP} = \frac{1 - (\text{phosphate urinaire} \times \text{creatinine sérique})}{(\text{phosphate sérique} \times \text{créatinine urinaire})} \times 100$$

**NB1 : attention à la cohérence des unités (en mmoles), différence entre la créatininémie, en  $\mu\text{mol/l}$  et la créatinurie, en  $\text{mmol/l}$**

**NB2 : en cas de doute sur les valeurs de TRP (si elles ne sont pas franchement anormales, il faut évaluer le  $\text{TmPO}_4/\text{DFG}$ , qui traduit le seuil rénal de réabsorption du phosphate. De manière simple, on peut utiliser le diagramme de Walton et Bijvoet (Lancet. 1975 16:309-10). Ceci est du recours de l'exploration spécialisée.**



Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration.

Figure 1 : Diagramme de Walton et Bijvoet

## Annexe 4 Normes du rapport Ca/creat

	< 2 ans	4-10 ans	10-18 ans	adulte
Calcémie (mmol/l)	2,25 - 2,65	2,25 - 2,55	2,25 - 2,55	2,25 - 2,55
Calcémie ionisée (mmol/l)	1,15 -1,40	1,2 - 1,35	1,15 - 1,3	1,15 -1,3
Phosphatémie (mmol/l)	1,3 - 2,2	1,2 - 1,7	1,1 - 1,8	0,8 -1,5
PTH (pg/ml) *	10 - 60	10 - 60	10 - 60	10 - 60
25-(OH)D (ng/ml)	15 - 40	15 - 40	15 - 40	15 - 40
Calciurie/créatininurie (mmol/mmol)	1,58 - 2,29	0,71 - 1,16	< 0,68	< 0,40

\* plusieurs kits différents de mesure de la PTH existent : en fonction du fabricant, les valeurs de référence peuvent être extrêmement différentes. Il faut donc toujours se référer aux normes utilisées par le laboratoire d'analyse médicale qui effectue la mesure, adaptées à la technique utilisée.



## Annexe 5 : Diagnostics différentiels : hypophosphatémies chroniques acquises

<u>Hypophosphatémie à phosphaturie basse</u>	<u>Hypophosphatémie à phosphaturie élevée</u> (phosphaturie 24h > 20mmol, Clairance phosphore > 15 TRP <85%, Tmp04/GFR du diagramme Walton >0.8)
<p><b>Diminution des apports en phosphate :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutrition parentérale mal adaptée</li> <li>- Carences nutritionnelles</li> </ul>	<p><b>Tubulopathies proximales :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Fanconi</li> <li>- Iatrogénie : ténofovir, acétazolamide, sels de platine, ifosfamide, diurétiques, glucocorticoïdes</li> </ul>
<p><b>Diminution de l'absorption intestinale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en vitamine D</li> <li>- Rachitismes pseudo carenciels</li> <li>- Traitement prolongé par anti acides</li> <li>- Malabsorption intestinale</li> <li>- Pathologie hépatique chronique</li> <li>- Alcoolisme</li> </ul>	<p><b>Hyperparathyroïdie :</b> primaire et secondaire</p>

<p><b>Redistribution du phosphate dans les différents compartiments :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement avec erythropoïétine chez les patients cirrhotiques</li> <li>- Dans les hypophosphatémie aiguës : renutrition, hungry bone syndrome après parathyroïdectomie, alcalose respiratoire, acidocétose diabétique, lymphome, leucémie aiguë, après greffe de moelle osseuse</li> </ul>	<p><b>Diabète phosphaté FGF23 dépendants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rachtismes hypophosphatémiques</li> <li>- Ostéomalacie tumoro-induite (TIO)</li> <li>- Dysplasie fibreuse des os</li> <li>- Syndrome de Mac Cune Albright</li> </ul>
<p><b>Causes diverses :</b> Dans les hypophosphatémie aiguës : sepsis sévère, brûlures sévères, dialyse non adaptée, hypothermie, intoxication aiguë au paracétamol, intoxication aux salicylés</p>	<p><b>Diabète phosphaté non FGF23 dépendant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète phosphaté idiopathique</li> <li>- Diabète phosphaté avec hypercalciurie par transportopathies (mutations NPT2 a ou c)</li> </ul>

## Annexe 6 Conditions de prélèvements

Le phosphate est, comme le potassium, un ion majoritairement intracellulaire : moins de 1% du phosphate de l'organisme est situé dans le liquide extracellulaire. Des transferts de phosphate à travers la membrane cellulaire peuvent modifier rapidement la phosphatémie. L'augmentation de la glycolyse, telle que celle provoquée par une alcalose ventilatoire aiguë (hyperventilation), un apport de glucose ou de fructose, peut diminuer la phosphatémie de 0,1 mmol/l chez un sujet sans déplétion en phosphate et de beaucoup plus chez les sujets ayant une déplétion en phosphate (Brautbar N et al, Miner Electrolyte Metab 1983 ; 9 :45-50).

La phosphatémie varie normalement selon un rythme circadien : chez l'adulte, la phosphatémie s'élève après 11 h du matin pour atteindre dans l'après-midi une valeur environ 0,3 mmol/L plus élevée que celle du matin ; une seconde phase d'ascension débute vers 20 h, atteignant un pic nocturne vers 2-3 h, puis la phosphatémie diminue de manière continue pour atteindre sa valeur minimale entre 8 et 10 h. Les valeurs de référence ont été déterminées à partir d'échantillons prélevés à jeun le matin, au moment où la phosphatémie est minimale (Jubiz W et al, J Clin Invest 1972 ; 51 : 2040-2046 ; Portale AA et al, J Clin Invest 1987 ; 80 : 1147-1154 ; Becker GJ et al, Nephrol Dial Transplant, 2009 ; 24 : 2321-2324 ; Ix JH et al, Am J Clin Nutr 2014 ; 100 : 1392-1397). Chez l'enfant, la phosphatémie varie de manière similaire (Portale AA et al, J Clin Invest. 1984 Jun;73(6):1580-9.).

La phosphatémie peut être mesurée dans le serum ou le plasma hépariné ; les autres anticoagulants (EDTA, citrate) doivent être évités car ils peuvent interférer avec la formation du complexe

phosphomolybdate. La phosphatémie est 0,06 à 0,10 mmol/L plus basse dans le plasma que dans le serum (<http://www.acb.org.uk/whatwedo/science/AMALC.aspx>).

D'autres molécules peuvent interférer avec la mesure de phosphatémie ; selon le résultat de l'interférence, elles peuvent créer une pseudohypophosphatémie ou masquer une authentique hypophosphatémie. Le mannitol, à forte dose, peut se lier au molybdate utilisé dans la mesure colorimétrique du phosphate et entraîner une pseudohypophosphatémie (Donhowe JM et al. Clin Chem 1981; 27: 1765–1769. Eisenbrey AB et al Clin Chem 1987; 33: 2308–2309. Polderman KH et al Crit Care Med 2000; 28: 2022–2025.). Une élévation factice de la phosphatémie peut être observée en présence de certaines immunoglobulines monoclonales (myélome multiple, dysglobulinémie de Waldenström) (Larner AJ, Clin Biochem 1995; 28: 391–393., Barutcuoglu B et al. Clin Lab Haematol 2003; 25: 271–274. Jamil MG et al Am J Hematol 2000; 65: 329. Adler SG et al Am J Kidney Dis 1988; 11: 260–263. Izzedine H et al Kidney Int 2007; 72: 1035), d'hyperbilirubinémie ou d'hyperlipémie (Randall AG et al, Ann Clin Biochem 1990; 27: 345–352), de traitement par fortes doses d'amphotéricine B liposomale (Bailey HL et al Clin Chem 2007; 53: 795–796, Lane JW et al, Clin Chim Acta 2008; 387: 145–149), et de contamination de l'échantillon par un activateur du plasminogène tissulaire (Cachat F et al, Pediatr Nephrol. 2006;21:301–302) ou l'héparine (Ball CL et al, Clin Chem Lab Med. 2004;42:107–108).

Idéalement, la phosphatémie doit être mesurée le matin, à jeun (en tout cas à distance d'apport de glucose ou de fructose), en l'absence d'hyperventilation alvéolaire, en l'absence de molécules interférentes.

## Annexe 7 : Mesures de la distance intercondylienne (DIC) et de la distance intermalléolaire (DIM)

Il convient de mesurer les DIC (Figure 1) pour les *genu varum* et la DIM (Figure 2) pour les *genu valgum* en décubitus dorsal.



Figure 1 : Mesure la distance inter-condylienne DIC



Figure 2 : Mesure de la distance intermalléolaire DIM

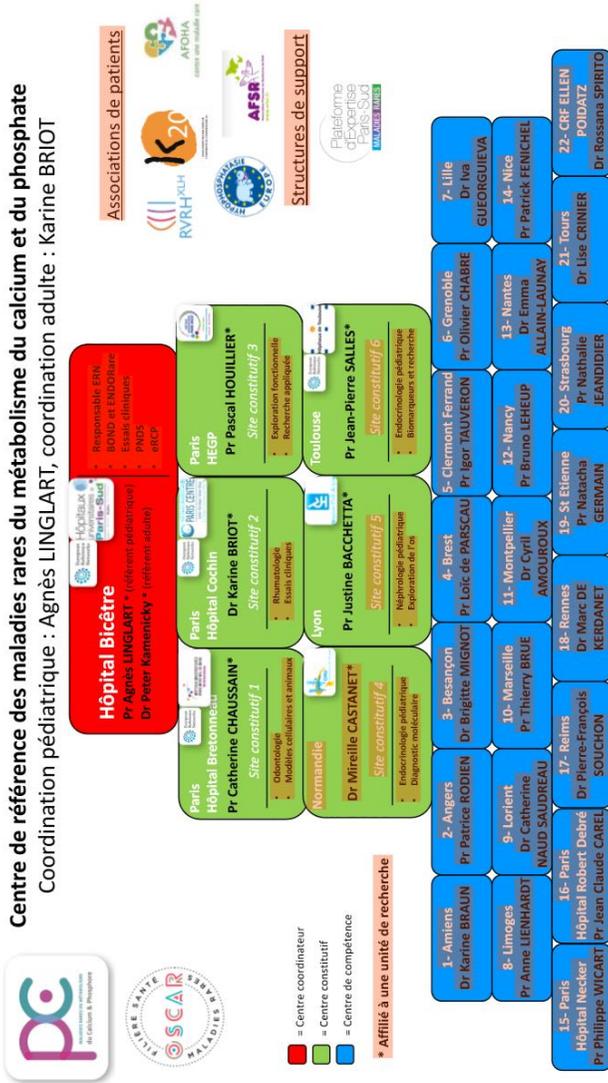
Il existe souvent une démarche en rotation interne liée à une torsion tibiale interne mesurée cliniquement en décubitus ventral (angle pied/cuisse – Figure 3) de même que la torsion fémorale qui est normale.



Figure 3 : mesure de l'angle pied/cuisse –

# Annexe 8. Coordonnées et organigramme du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

**Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate**  
 Coordination pédiatrique : Agnès LINGLART, coordination adulte : Karine BRIOT



## Annexe 9 : APPORTS CALCIQUES JOURNALIERS RECOMMANDÉS

Catégories	Calcium (mg)	
	ANC	BNM
Enfant 1-3 ans	500	385
Enfant 4-6 ans	700	540
Enfant 7-9 ans	900	700
Enfant 10-12 ans	1200	925
Adolescent 13-19 ans	1200	925
Adolescente 13-19 ans	1200	925
Homme adulte	900	700
Femme adulte < 55 ans	900	700
Femme adulte > 55 ans	1200	925
Personne âgée $\geq$ 65/75 ans	1200	925

ANC : apports nutritionnel conseillé  
BNM : besoin nutritionnel moyen

**Apports nutritionnels conseillés pour la population française (ANC) 3<sup>ème</sup> édition Paris : Tec et doc Lavoisier, Paris 2001**

# Références bibliographiques

1. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-8.
2. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(1):1-9.
3. Francis F, Hennig S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Poustka A, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet.* oct 1995;11(2):130-6.
4. White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, Speer MC, Econs MJ, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* nov 2000;26(3):345-8.
5. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, et al. Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets Is Associated with an Inactivation Mutation in the ENPP1 Gene. *Am J Hum Genet.* février 2010;86(2):273-8.
6. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet.* nov 2006;38(11):1248-50.
7. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH) 2 D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet.* 8 sept 2011;12(1):116.
8. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS, Marsh DJ, Cowell CT, et al. Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation of the PHEX Gene in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2001;86(8):3889- 99.
9. Guven A, Al-Rijjal RA, BinEssa HA, Dogan D, Kor Y, Zou M, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphataemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf).* :n/a-n/a.
10. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen T-M, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 1 mai 2009;125(4):401.
11. 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.* 1 août 2003;88(8):3591-7.
12. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of Therapy in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *N Engl J Med.* 1991;325(26):1843-8.
  13. Rasmussen H, Pechet M, Anast C, Mazur A, Gertner J, Broadus AE. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *J Pediatr.* juill 1981;99(1):16-25.
  14. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE. Bone Response to Phosphate Salts, Ergocalciferol, and Calcitriol in Hypophosphatemic Vitamin D-Resistant Rickets. *N Engl J Med.* 1980;303(18):1023-31.
  15. Costa T, Marie PJ, Scriver CR, Cole DEC, Reade TM, Nogrady B, et al. X-Linked Hypophosphatemia: Effect of Calcitriol on Renal Handling of Phosphate, Serum Phosphate, and Bone Mineralization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 1981;52(3):463-72.
  16. 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.
  17. Ariceta G, Langman CB. Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr.* 2007;166(4):303-9.
  18. Živičnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):223-31.
  19. X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/9323282>
  20. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* février 2001;138(2):236-43.
  21. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O. Effects of Growth Hormone Treatment on Body Proportions and Final Height Among Small Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatrics.* juin 2004;113(6):e593.
  22. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The Effect of Recombinant Human Growth Hormone in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *Pediatrics.* 1 nov 1997;100(5):879.

23. Popkov A, Aranovich A, Popkov D. Results of deformity correction in children with X-linked hereditary hypophosphatemic rickets by external fixation or combined technique. *Int Orthop*. 2015;39(12):2423-31.
24. Petje G, Meizer R, Radler C, Aigner N, Grill F. Deformity Correction in Children with Hereditary Hypophosphatemic Rickets. *Clin Orthop*. 2008;466(12):3078.
25. Kocaoglu M, Bilen FE, Sen C, Eralp L, Balci HI. Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease. *J Bone Amp Jt Surg Br Vol*. décembre 2010;93-B(1):52.
26. 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*. 7 nov 2016;96(4):388-95.
27. Douyere D, Joseph C, Gaucher C, Chaussain C, Courson F. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets—prevention of spontaneous dental abscesses on primary teeth: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. avril 2009;107(4):525-30.
28. Sabandal MMI, Robotta P, Bürklein S, Schäfer E. Review of the dental implications of X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Clin Oral Investig*. 2015;19(4):759-68.
29. Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedian M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis*. 2007;13(5):482-9.
30. 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.
31. Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. juin 2006;7(2):61-6.
32. Caldemeyer KS, Boaz JC, Wappner RS, Moran CC, Smith RR, Quets JP. Chiari I malformation: association with hypophosphatemic rickets and MR imaging appearance. *Radiology*. 1 juin 1995;195(3):733-8.
33. Jaszczuk P, Rogers GF, Guzman R, Proctor MR. X-linked hypophosphatemic rickets and sagittal craniosynostosis: three patients requiring operative cranial expansion: case series and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(5):887-91.

34. 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.* 29 janv 2016;17(6):694-700.
35. Meister M, Johnson A, Kim GS, Popelka GR, Whyte MP. Audiologic Findings in Young Patients with Hypophosphatemic Bone Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1 juill 1986;95(4):415-20.
36. Fishman G, Miller-Hansen D, Jacobsen C, Singhal VK, Alon US. Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr.* 1 oct 2004;163(10):622-3.
37. Davies M. Impaired Hearing in X-Linked Hypophosphatemic (Vitamin-D-Resistant) Osteomalacia. *Ann Intern Med.* 1 févr 1984;100(2):230.
38. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* avr 2014;124(4):1587-97.
39. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2015;100(7):2565-73.
40. Zhang X, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending-dose trial treating adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(2):176-85.
41. Ruppe MD, Zhang X, Imel EA, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X-linked hypophosphatemia. *Bone Rep.* déc 2016;5:158-62.
42. Zhang X, Peyret T, Gosselin NH, Marier JF, Imel EA, Carpenter TO. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses from a 4-month intradose escalation and its subsequent 12-month dose titration studies for a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(4):429-38.
43. Liu ES, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CA, Insogna KL. Calcitonin Administration in X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* avr 2011;364(17):1678-80.
44. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH, Ellis BK, Simpson CA, Cheng D, et al. Effect of Paricalcitol on Circulating Parathyroid Hormone in X-Linked Hypophosphatemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J*

Clin Endocrinol Metab. sept 2014;99(9):3103-11.

45. Polisson RP, Martinez S, Khoury M, Harrell RM, Lyles KW, Friedman N, et al. Calcification of Enteses Associated with X-Linked Hypophosphatemic Osteomalacia. *N Engl J Med.* 4 juill 1985;313(1):1-6.
46. Velan GJ, Currier BL, Clarke BL, Yaszemski MJ. Ossification of the posterior longitudinal ligament in vitamin D-resistant rickets: case report and review of the literature. *Spine.* 26(5):590-3.
47. Matsui H, Katoh Y, Tsuji H. Untreated hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets with symptomatic ossification of the ligamentum flavum. *J Spinal Disord.* mars 1991;4(1):110-3.
48. Lee S, Agashe MV, Suh S, Yoon Y, Song S, Yang J, et al. Paravertebral ligament ossification in vitamin D-resistant rickets: incidence, clinical significance, and genetic evaluation. *Spine [Internet].* 1 juin 2012 [cité 23 mai 2017];37(13). Disponible sur: <http://insights.ovid.com/gate2.inist.fr/pubmed?pmid=22261628>
49. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr.* nov 1987;111(5):700-4.
50. Taylor A, Sherman NH, Norman ME. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemia: effect of treatment versus disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger. avr 1995;9(2):173-5.*
51. Jeon HJ, Kwon SH, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SY, et al. Evaluation of the Parathyroid Function in Six Patients with Hypophosphatemic Osteomalacia, Including a Case of Tertiary Hyperparathyroidism Developing during Combined Oral Phosphate and Vitamin D Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2003;60(3):127-33.
52. McHenry CR, Mostafavi K, Murphy TA. Tertiary hyperparathyroidism attributable to long-term oral phosphate therapy. *Endocr Pract.* 1 mai 2006;12(3):294-8.
53. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets - Mäkitie - 2003 - *Clinical Endocrinology - Wiley Online Library [Internet].* [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/gate2.inist.fr/doi/10.1046/j.1365-2265.2003.01685.x/abstract;jsessionid=BA4D7BFEBBF18A3B35FFAAA69A55B862.f03t02>
54. HORMONES 2010 274-278.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.hormones.gr/pdf/HORMONES%202010%20274-278.pdf>
55. Alon U, Lovell HB, Donaldson DL. Nephrocalcinosis, Hyperparathyroidism, and Renal Failure in Familial

Hypophosphatemic Rickets.  
Clin Pediatr (Phila). 1 mars  
1992;31(3):180-3.

56. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-Linked Hypophosphatemia with Calcitriol and Phosphate Increases Circulating Fibroblast Growth Factor 23 Concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 1 avr 2010;95(4):1846-50.
57. Nehgme R, Fahey JT, Smith C, Carpenter TO. Cardiovascular Abnormalities in Patients with X-Linked Hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab. 1 août 1997;82(8):2450-4.
58. Hypertension is a characteristic complication of X-linked hypophosphatemia [Internet]. [cité 30 mai 2017]. Disponible sur:  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/64/3/64\\_EJ16-0199/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/64/3/64_EJ16-0199/_article)
59. Prie, D. and G. Friedlander (2010). "Genetic disorders of renal phosphate transport." N Engl J Med **362**(25): 2399-2409.