

## ...ET S'IL S'AGISSAIT D'UN

# XLH ?



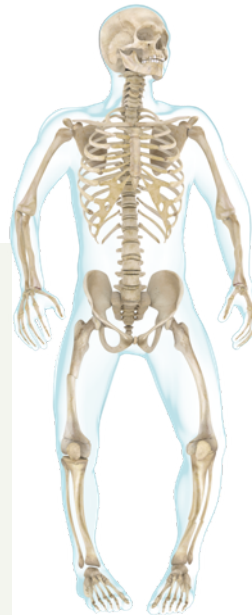
### L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH),

est une pathologie multisystémique rare, héréditaire et évolutive<sup>1,2</sup>



#### Elle est caractérisée<sup>1,3</sup>:

- par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate,
- lui-même induit par un taux sérique anormalement élevé de l'hormone FGF23



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 et donc une **altération de leur qualité de vie**<sup>1</sup>

Du fait des multiples atteintes, les patients doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire et régulière<sup>1</sup>

1

# IDENTIFIER LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES...

Chez l'adulte, le diagnostic d'XLH est porté devant la présence :

## SIGNES AUDITIFS<sup>1,3</sup>

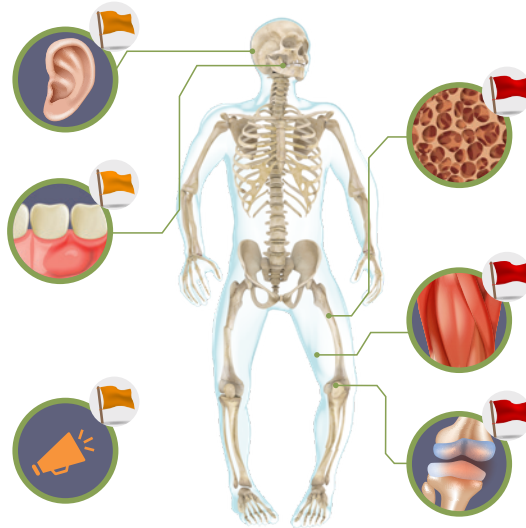
- Perte brutale ou baisse progressive de l'audition
- Surdité
- Acouphènes et/ou vertiges

## MAUVAIS ÉTAT BUCCO-DENTAIRE<sup>1,4</sup>

- Dents dévitalisées
- Parodontite modérée à sévère
- Lésions péri-apicales asymptomatiques ou abcès dentaires

## COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES<sup>1,4</sup>

- Hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire
- Atteintes cardio-vasculaires
- Surpoids et ob sitt 



## ATTEINTES DU SQUELETTE<sup>1</sup>

- Petite taille
- Déformations des membres inférieurs datant de l'enfance

## ATTEINTES MUSCULAIRES<sup>1,4</sup>

- Faiblesse
- Fatigue
- Diminution de la qualité des muscles

## ATTEINTES OSSEUSES<sup>1,5</sup>

- Fractures et/ou fissures ou ostéomalacie
- Douleurs chroniques, osseuses et/ou articulaires en rapport avec une arthrose ou des ossifications des enthèses (enthésophytes ou ostéophytes)
- Raideur et diminution du périmètre de marche

Les signes d'appel rhumatologiques font généralement réaliser des radiographies<sup>2</sup>. Elles seront de préférence effectuées avec un système de faible irradiation de type radiographies basse dose (système EOS® par exemple\*)<sup>1</sup>

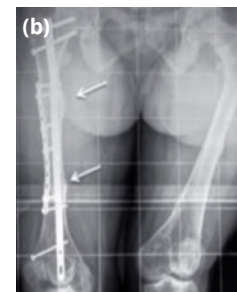
## ...PUIS LES SIGNES RADIOLOGIQUES

### CHEZ L'ADULTE, LES SIGNES RADIOLOGIQUES SONT :<sup>1</sup>

- Une ostéomalacie, des fractures, des fissures et/ou 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 (enthésiopathies)
- Sur le panoramique dentaire des chambres pulpaires larges, des dents dévitalisées, des alvéolises généralisées et/ou des lacunes osseuses étendues à plusieurs dents



(a) Arthrose du genou chez une femme de 28 ans présentant des déformations osseuses persistantes après l'adolescence<sup>6</sup>



(b) Conséquences du rachitisme et de l'ostéomalacie chez une femme de 30 ans. La déminéralisation osseuse et l'arthrose précoce sont ici visibles. Les flèches indiquent les fractures par insuffisance osseuse<sup>6</sup>



(c) Orthopantomogramme d'un patient XLH de 30 ans. On note les multiples dents absentes et les lésions endodontiques<sup>6</sup>

\*EOS est un système d'imagerie à balayage vertical de rayons X qui permet une reconstruction de la totalité du squelette axial en 3D, à partir de deux images radiologiques (clichés de face et de profil corps entier) obtenues avec une très faible irradiation. Les images ont été reproduites à partir de Linglart A, *et al. Endocr Connect.* 2014;3:R13-30. Il s'agit d'un article en accès libre distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution ([https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.en\\_GB](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.en_GB)), qui permet l'utilisation, la distribution et la reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée.

## 2

# IDENTIFIER LES MARQUEURS BIOLOGIQUES CLÉS

Dans tous les cas, **une hypophosphatémie chronique associée à une fuite rénale isolée de phosphate** doit faire évoquer le diagnostic d'hypophosphatémie héréditaire à FGF23 élevé dont l'XLH est la forme la plus fréquente<sup>1</sup>

**Chez l'adulte, la confirmation diagnostique peut-être faite devant l'association des paramètres biologiques ci-dessous<sup>1,7</sup> :**

Valeurs biologiques		XLH
Phosphatémie (Ph)		↓
Phosphatase alcaline (PAL)		↑
TmP/DFG ou TRP		↓
Calcémie (Ca)	→ ou à la limite inférieure à la normale	
Parathormone (PTH)		→ ou ↑*
Calciurie		↓**
Phosphaturie		↑
Calcitriol (1,25(OH) <sub>2</sub> D)		↓ ou anormalement normal
FGF23 intact***	→ ou à la limite inférieure à la normale	

↓ : bas, ↑ : élevé, → : normal

**Valeurs de référence de la phosphatémie pour les adultes<sup>1</sup> :**

**0,8 – 1,5 mmol/l**

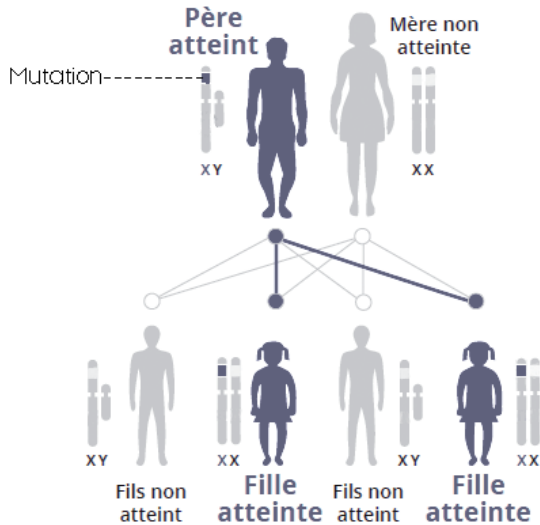
XLH : X-Linked Hypophosphatemia ; TmP/DFG : Taux Maximal de réabsorption du Phosphate (TmP) selon le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) ; TRP : Taux de Réabsorption tubulaire du Phosphate, FGF23 : *Fibroblast Growth Factor 23* ; \* la PTH peut être légèrement augmentée ; \*\*En raison d'une altération de la synthèse de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D et d'une diminution de l'absorption intestinale du calcium. \*\*\*Le dosage du FGF23 n'est actuellement pas remboursé par l'Assurance Maladie.

L'hypophosphatémie liée à l'X est une **pathologie héréditaire à mode de transmission dominant lié au chromosome X<sup>2,8</sup>**

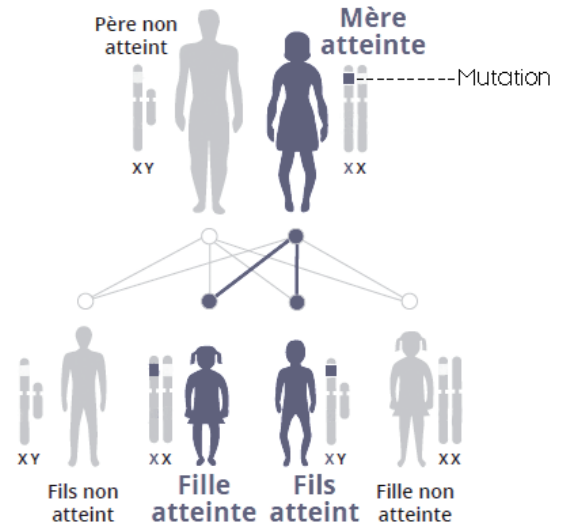
# PENSER À L'ANALYSE GÉNÉTIQUE

3

## > Transmission génétique de l'XLH<sup>2,8</sup>



- **Toutes les filles sont atteintes, aucun fils n'est atteint**



- **50% de risque qu'un enfant soit atteint, indépendamment du sexe**

Environ 85 – 90% des formes familiales de rachitismes hypophosphatémiques sont dues à des mutations du gène *PHEX*<sup>2</sup>

# EN RÉSUMÉ, SUSPECTER UN XLH CHEZ L'ADULTE DEVANT LES SIGNES ÉVOCATEURS SUIVANTS<sup>1</sup> :

Cette pathologie peut avoir des présentations cliniques variables et de degré de sévérité divers<sup>1</sup> ;  
Il n'est pas nécessaire de cocher toutes les cases pour suspecter un XLH

1

## CLINIQUES

- Déformation des membres inférieurs datant de l'enfance
- Douleurs, fractures et ou fissures osseuses liées à l'ostéomalacie
- Arthrose précoce et ossification des enthèses
- Mauvais état bucco-dentaire (dents dévitalisées, parodontites ou lésions péri-apicales asymptomatiques)
- Petite taille
- Fatigue musculaire à prédominance proximale
- Raideur, diminution du périmètre de la marche
- Perte brutale ou baisse progressive de l'audition et surdité
- Complications cardio-vasculaires, hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire, surpoids et obésité

ET / OU

## RADIOLOGIQUES

- Ostéomalacie, fractures, fissures et/ou pseudofractures
- Signes d'arthrose, avec ostéophytes, ossifications/ calcifications et ossifications des enthèses
- Panoramique dentaire : chambres pulpaires larges, dents dévitalisées, alvéolyses généralisées, et/ou lacunes osseuses étendues à plusieurs dents

associés à la

## BIOLOGIE

2

- Hypophosphatémie
- Fuite rénale de phosphate sélective (phosphaturie mesurable ou élevée inadaptée à la phosphatémie) sans glycosurie ou protéinurie
- Calcémie normale ou à la limite inférieure à la normale
- Taux de FGF23 intact augmenté ou à la limite supérieure de la normale et donc inadapté à la phosphatémie basse
- PTH normale ou élevée
- TRP bas

**Le diagnostic pourrait être confirmé par la génétique**

3

- Mutation hétérozygote du gène *PHEX*.  
Près de 80 % des patients ont une mutation du gène *PHEX* identifiée<sup>1</sup>



**Les manifestations cliniques de l'XLH altèrent les fonctions physiques des adultes et impactent leur qualité de vie<sup>5,9</sup>**



## Physique

- Les adultes atteints d'XLH peuvent être dépistés devant des douleurs osseuses et articulaires chroniques, une raideur et de la fatigue<sup>1</sup>
- Ils présentent généralement une fonction physique altérée avec une diminution de la mobilité<sup>5</sup>



## Financier

- Le coût des chirurgies, des rendez-vous, des soins dentaires, des traitements et de la prise en charge psychologique peuvent être importants au cours d'une vie<sup>10-11</sup>



## Psychologique

- Les parents adultes déclarent que les douleurs ressenties impactent leur capacité à prendre soin de leurs enfants et affectent également la qualité de leur sommeil et donc leur humeur<sup>9</sup>
- L'XLH étant une maladie évolutive, de nombreuses personnes s'interrogent sur l'avenir et craignent une détérioration de leur état en vieillissant<sup>9</sup>
- Il existe un sentiment de culpabilité chez les futurs parents à l'idée de transmettre la mutation génétique à leurs enfants<sup>9</sup>



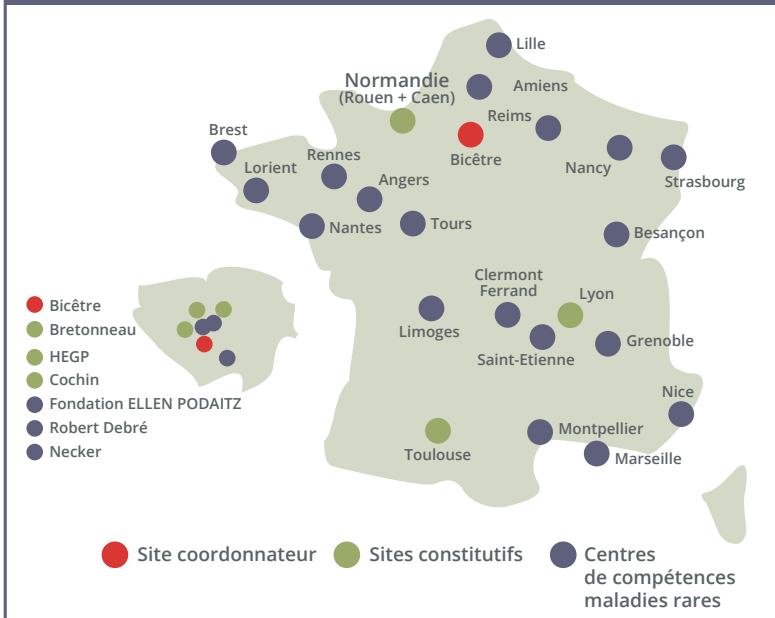
## Social

La douleur, la raideur et la fatigue contribuent à une diminution de la capacité de travailler et de sociabilisation<sup>9</sup>

À QUI  
S'ADRESSER ?

# CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RARES DU MÉTABOLISME DU CALCIUM ET DU PHOSPHATE (CRMR CaP)

## CARTOGRAPHIE DU CRMR CaP



1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) . Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X). Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. 2018 ; 2. Lambert AS, et al. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2019, 86(1):55-63 ; 3. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 26;14(1):58 ; 4. Lecoq AL, et al. *Metabolism*. 2020;103S:154049. 5. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1321-13345 ; 6. Linglart A, et al. *Endocr Connect* 2014;3:R13-R30 ; 7. Haffner D, et al. *Nature Reviews Nephrology* 2019;15:435-445 ; 8. Ruppe M, et al. *GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): NCBI Bookshelf*; 2017 ; 9. Lo SH, et al. *Qual Life Res*. 2020;29:1883-1893 ; 10. Ferizovic N, et al. *Adv Ther*. 2020;37:770-784 ; 11. Seefried L, et al. *Osteoporos Int*. 2021;32:7-22.

### Site coordonnateur :

Pr. Peter Kamenicky (endocrinologie adulte) - Hôpital Bicêtre, Paris  
Pr. Agnès Linglart (endocrinologie pédiatrique) - Hôpital Bicêtre, Paris

### Sites constitutifs :

Pr. Karine Briot (rhumatologie adulte) - Hôpital Cochin, Paris  
Pr. Pascal Houillier (investigations fonctionnelles) - HEGP, Paris  
Pr. Justine Bacchetta (néphrologie pédiatrique) - Lyon  
Pr. Jean-Pierre Salles (endocrinologie pédiatrique) - Toulouse  
Dr. Mireille Castanet (endocrinologie pédiatrique) - Normandie  
Pr. Catherine Chaussain (odontologie) - Hôpital Bretonneau, Paris

Pour une information complète, **consultez l'organigramme du CRMR CaP** en flashant le QR Code ou sur leur site internet :  
<https://maladiesrares-calcium-phosphore.com/lorganigramme-du-crmr/>



La coordination des activités des centres experts dans la prise en charge de l'XLH est assurée par **trois principales filières maladies rares** : OSCAR, ORKiD et FIRENDO

L'association de patients "RVRH<sup>XLH</sup>" joue un rôle clé dans la prise en charge de ces patients, en lien avec les centres experts.

Le CRMR CaP organise des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) pour discuter des cas cliniques. Pour plus d'informations sur les modalités de participation et l'organisation des RCP, flashez le QR Code ou rendez-vous directement sur le site : <https://maladiesrares-calcium-phosphore.com/les-concertations-cliniques-du-centre-de-reference/>

