

## **196. Rachitisme hypophosphatémique**

### **Synonymes :**

Hypophosphatémie liée au chromosome X

Rachitisme résistant à la vitamine D, lié à l'X

Rachitisme hypophosphatémique résistant à la vitamine D ; HPDR

Nom le plus commun :

Rachitisme hypophosphatémique (RH)

### **Introduction**

Le rachitisme hypophosphatémique est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le métabolisme fait référence à la conversion et au traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

### **Contexte**

La principale caractéristique du rachitisme hypophosphatémique est une structure osseuse anormale.

Le tableau clinique est similaire à celui du rachitisme (ou maladie anglaise : trouble osseux causé par une carence en vitamine D), mais le rachitisme hypophosphatémique est insensible au traitement par la vitamine D seule.

### *Cause*

La maladie est due à une anomalie du gène PHEX (gène régulateur des phosphates présentant une homologie avec l'endopeptidase sur le chromosome X). Le gène code pour une métallopeptidase de zinc. La protéine PHEX est présente entre autres dans les os et les dents, mais pas dans les reins. Cette maladie se traduit par une perte de phosphate par les reins, un métabolisme anormal de la vitamine D et une composition osseuse anormale. D'une manière encore inconnue, le PHEX stimule la production de FGF23 dans l'ostéocyte et cette augmentation du FGF23 dans le sérum provoque la perte de phosphate par les reins et le trouble du métabolisme de la vitamine D. La concentration de phosphore dans le sérum s'en trouve réduite.

Les anomalies se trouvent dispersées sur le gène PHEX. Le gène anormal n'est pas présent dans la famille.

### *Rareté*

La fréquence du rachitisme hypophosphatémique dans les pays d'Europe occidentale n'est pas connue.

### **Symptômes**

À la fin de la période infantile, les symptômes cliniques, tels que la courbure des os et les troubles de la croissance deviennent évidents. Les symptômes deviennent évidents lorsque

l'enfant commence à marcher. Il y a une courbure de la partie supérieure et inférieure des jambes, ce qui entraîne un dandinement et un retard de croissance. Un examen complémentaire peut alors révéler une augmentation de la circonférence du poignet et un épaississement de la transition cartilage/os au niveau des côtes (chapelet). Le front peut avoir une forme plus prononcée et il peut également y avoir une fusion anormale du crâne (craniosynostose). Les enfants peuvent se plaindre de douleurs osseuses et articulaires. La fonte musculaire prononcée est absente. On observe un retard dans l'apparition des dents, une perturbation de la formation de l'émail et une fréquence des abcès dentaires. Les hommes présentent généralement plus de symptômes que les femmes. Il existe également des formes plus légères qui se manifestent à un âge plus avancé.

Les adultes, en particulier les hommes, peuvent souffrir d'un dos raide et d'articulations moins mobiles. Des douleurs d'attache (douleur dans les tendons qui relient le muscle à l'os) peuvent survenir. Avec un traitement approprié, la précipitation du calcium dans les reins peut être largement évitée. Dans une étude anglaise récente, la taille chez 19 hommes adultes était de 162 cm et chez 40 femmes de 153 cm.

### **Diagnostic**

Le diagnostic est généralement établi en excluant toutes sortes de maladies. Il existe des maladies extrêmement rares, également présentes en Belgique, qui sont très similaires à ce syndrome, mais qui nécessitent un traitement différent. La consultation d'un expert est nécessaire.

### **Traitement**

Le traitement consiste en un supplément en phosphate et l'administration de vitamine D active. En raison des effets secondaires possibles (formation de précipités de calcium dans les reins et augmentation de la fonction des glandes parathyroïdes), le dosage de phosphate est très important. Une surveillance stricte du traitement est nécessaire. En particulier dans la phase initiale, le calcium, le phosphate et le rapport calcium-créatinine dans l'urine doivent être contrôlés tous les 2 ou 3 mois. Une concentration accrue de calcium dans le sang doit être évitée. Par la suite, les taux de calcium, de phosphate, de phosphatase alcaline, d'hormone parathyroïdienne et le rapport calcium-créatinine dans l'urine doivent être déterminés deux fois par an (plus fréquemment en cas de changement de médicament). Une échographie des reins est réalisée tous les deux ans.

Chez les adultes, il est important d'administrer au moins de la vitamine D active (1,25-dihydroxycholécalférol). Si une augmentation du taux de parathormone est constatée dans le sérum [en partie inexplicée], de nouveaux traitements sont possibles [inhibiteurs des récepteurs du calcium]. La prudence est recommandée.

Si le traitement est entrepris dès la petite enfance, les déformations osseuses et les malformations dentaires peuvent être évitées. Le retard de croissance peut également être partiellement prévenu. Néanmoins, de nombreux patients conservent un léger retard de croissance ; le développement des os n'est pas complet non plus.

L'effet du traitement par l'hormone de croissance est en cours d'étude. Des études récentes montrent de manière convaincante que le traitement par hormone de croissance favorise la croissance printanière des patients, mais l'effet sur la taille adulte est faible.

Les interventions chirurgicales, telles que le redressement de la jambe, sont reportées si possible après la puberté.

Les premiers résultats de l'administration sous-cutanée d'un anticorps monoclonal dirigé contre le FGF23 [et donc la restriction d'activité] sont connus et favorables. Des recherches supplémentaires sur la dose exacte et la prise en compte des coûts nécessaires sont encore nécessaires.

Si l'on constate que le taux de parathormone est élevé dans le sérum, de nouveaux traitements sont possibles [inhibiteurs des récepteurs du calcium]. La prudence est recommandée.

Si le traitement est entrepris dès la petite enfance, les déformations osseuses et les malformations dentaires peuvent être évitées. Le retard de croissance peut également être partiellement prévenu. Néanmoins, de nombreux patients conservent un petit retard de croissance ; le développement des os n'est pas complet non plus.

Des recherches sont menées sur l'effet du traitement par l'hormone de croissance. Des recherches récentes ont montré de manière convaincante que le traitement par hormone de croissance stimule la croissance printanière des patients, mais a peu d'effet sur la taille adulte.

Les interventions chirurgicales, telles que le redressement de la jambe, sont reportées si possible après la puberté.

Les premiers résultats de l'administration sous-cutanée d'un anticorps monoclonal dirigé contre le FGF23 [et limitant donc l'activité] sont connus et favorables. Des recherches supplémentaires sur la dose exacte et la prise en compte des coûts nécessaires sont encore nécessaires.

### Hérédité

Le rachitisme hypophosphatémique est une maladie héréditaire. Cela signifie que les enfants qui contractent la maladie sont nés avec et ne peuvent pas en être guéris. La plupart des formes de rachitisme hypophosphatémique sont à transmission dominante liée à l'X.

#### Hérédité dominante liée au chromosome X

Le rachitisme hypophosphatémique a une hérédité dominante liée à l'X. La maladie est causée par un défaut dans le matériel héréditaire sur le chromosome X. C'est l'un des chromosomes sexuels. Les femmes ont deux chromosomes X, les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y. Les garçons héritent toujours du chromosome Y de leur père et du chromosome X de leur mère. Les filles héritent d'un chromosome X de leurs deux parents.

Une maladie est héréditairement dominante liée au chromosome X si le défaut d'un gène sur le chromosome X est plus dominant que la variante saine.

Si la mère dont le chromosome X est anormal est malade, ses fils et ses filles ont 50 % de chances d'hériter de la maladie. Le fils aura la maladie grave et la fille sera porteuse de la maladie avec des symptômes peut-être légers. Si le père est malade, ses filles ont 100 % de chances d'hériter de la maladie (le père transmet le chromosome X anormal à ses filles) et ses fils n'héritent pas de la maladie (le père transmet le chromosome Y).

Il est également possible que l'anomalie apparaisse spontanément chez l'enfant. Dans ce cas, il est peu probable que les frères et sœurs contractent également la maladie.