



HAL
open science

L'hormone de croissance améliore la taille finale des enfants atteints de XLH (hypophosphatémie liée à l'X)

Julia André

► **To cite this version:**

Julia André. L'hormone de croissance améliore la taille finale des enfants atteints de XLH (hypophosphatémie liée à l'X). Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-04538962

HAL Id: dumas-04538962

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04538962v1>

Submitted on 9 Apr 2024

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

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



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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 22 septembre 2020

Par

Julia ANDRE

**L'hormone de croissance améliore la taille finale
des enfants atteints de XLH (hypophosphatémie liée à l'X)**

Dirigée par Mme la Professeure Agnès Linglart

JURY

M. le Professeur Philippe Labrune, PU-PH

Président

Mme la Professeure Agnès Linglart, PU-PH

Directrice

Mme la Docteure Claire Bouvattier, MCU-PH

Membre du jury

Mme la Professeure Catherine Chaussain, PU-PH

Membre du jury

Mme Anne-Sophie Lambert, PHU

Membre du jury

« Le plaisir dans le métier, met la perfection dans le travail »

Aristote

Remerciements

A Madame la Professeure Agnès LINGLART, ma directrice de thèse, qui m'a accompagnée depuis deux ans dans ce travail. Depuis la naissance du projet et à chaque étape clé, vous avez su m'aider et me donner les conseils pour progresser. Toujours disponible, vous m'avez permis d'y arriver. Grâce à vous, j'ai goûté à l'endocrinologie pédiatrique et vous m'avez permis de poursuivre dans ce domaine. Un grand merci pour cela.

A Monsieur le Professeur Philippe LABRUNE, de me faire l'immense honneur de présider le jury. Merci pour ce stage en pédiatrie générale à Bécélère, où vous m'avez appris énormément, et notamment dans votre savoir-être avec les autres. Je garde un heureux souvenir de tous ces moments passés à vos côtés et de vos visites pleines de pédagogie et de sagesse. Un grand merci de m'avoir fait participer à vos consultations où j'ai appris ce qu'était un médecin empathique.

A Madame la Professeure Catherine CHAUSSAIN, d'avoir accepté de faire partie du jury alors que nous nous connaissions peu. Merci de tout ce que vous faites pour les patients atteints de XLH, qui tiennent beaucoup à vous.

Au Docteur Claire BOUVATTIER, d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour tout ce que tu m'as appris lors de tes consultations. Tu es un exemple de bienveillance et d'empathie.

Au Docteur Anne-Sophie LAMBERT, merci pour ton accompagnement et ton aide au cours du projet. Avec le temps, tu es devenue une amie et un véritable soutien, pleine de gentillesse. Un grand merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Au Dr Olga ZHUKOUSKAYA, un immense merci de m'avoir accompagnée et autant aidée dans ce projet. Grâce à toi, j'ai appris énormément de choses. Tu as su répondre présente à chaque nouvelle échéance alors que tu croulais sous le travail. Tu as pris le temps de m'aider, à chaque fois plus avec un peu plus de patience et de gentillesse. Sans toi je n'aurais pas pu y arriver.

A Monsieur le Professeur Sylvain RENOLLEAU, pour ses qualités d'exception en termes d'humilité, d'empathie, d'humour et de bienveillance. J'ai rarement eu l'occasion de croiser un si grand médecin. Merci pour l'exemple que vous transmettez.

A Monsieur le Professeur Vincent GAJDOS, d'avoir été d'un si grand soutien tout au long du parcours de l'internat. Merci d'avoir tout fait pour que les internes s'y sentent bien.

A Madame la Professeur Irène NETCHINE, pour sa bienveillance et sa pédagogie. Grâce à vous, travailler dans votre service est un réel plaisir. Merci d'avoir confirmé mon souhait de poursuivre en endocrinologie.

A mes parents, Sabine et Jean, qui ont toujours veillé sur moi, et qui ont enduré à mes côtés chaque épreuve. Votre présence est un vrai réconfort et vous êtes un modèle de vie. Vous pouvez être fiers de nous avoir permis de devenir des filles heureuses comme nous le sommes.

A ma grande sœur Sarah, unique et préférée, qui a toujours pris soin de moi à mon insu, et qui est toujours là quand on en a besoin. Merci d'être un pilier dans ma vie. Merci à son mari Casimir, pour ces précieux conseils quant à la rédaction de cette thèse. Merci pour son soutien.

A mes grands-parents maternels, Marceau et Huguette, qui ont été des deuxièmes parents, qui nous ont tant appris. J'ai la tête pleine de souvenirs heureux à vos côtés.

A mes grands-parents paternels Jacques et Jeanne, pour les souvenirs d'enfance vécus à leurs côtés, qui sont partis quand nous étions trop jeunes.

A mes oncles et tantes Annick, Marileine, Brigitte, Dominique, Patrice et ma Tatie Muriel qui ont toujours pris soin de moi. Merci à tous mes cousins germains pour ces si beaux souvenirs d'enfance partagés à vos côtés.

A Frédérique et Alain, qui incarnent un exemple de bonheur et de joie de vivre. Vous êtes un exemple de couple, très beau à voir. Merci de tout ce que vous nous apportez.

A mes beaux-parents, François et Marie-José, d'avoir si bien réussi mon Louis, si important pour moi.

A mes beaux-frères, Olivier, Vincent, Emmanuel, et mes chères belles-sœurs Marie-Laure et Béatrice, de former une belle fratrie si soudée et si belle. Je suis très fière d'en faire partie ! Sans oublier Maxime, qu'il est délicieux de voir grandir.

A Julie, mon amie, avec qui j'ai partagé tant de moments riches en émotion, notamment en stage à Dakar. Tu es un véritable modèle de gentillesse et de bienveillance. Merci de me soutenir tous les jours et de me voir avec tes yeux gorgés de douceur et d'amitié. Merci à tes enfants, qui comptent tant pour nous, Marius et Emile. Ils égayent notre vie.

A Elise, mon amie de toujours, qui m'a suivie depuis le début, encouragée et soutenue à chaque épreuve. Merci de tes conseils, ton écoute, ta présence, de ta fidélité. Merci pour toutes ses vacances à vos côtés, grâce auxquelles, nous tissons des liens toujours plus forts et indéfectibles.

A Mélinée, mon amie d'enfance, l'amie avec laquelle je me suis façonnée. Je suis très fière de cette amitié, si chère maintenant alors que nous évoluons dans ces mondes si différents.

A Philippine, mon amie qui m'a présenté Louis, qui compte énormément pour moi. Merci pour toutes ces soirées jeux, pour ces si beaux moments passés à vos côtés. Vous êtes un exemple de générosité. Les moments à vos côtés sont toujours des moments chaleureux où l'on se sent bien.

A Clémentine, malgré nos parcours très différents l'un de l'autre, tu as toujours compris ce qu'impliquait la médecine et particulièrement l'internat. Je sais que nous resterons amies jusqu'à la fin des temps.

A Marion, ma meilleure co-externe, ma confidente et mon amie si chère. Merci pour ces fous-rires, ces diners, ces sous-colles, ces révisions. Que tous nos diners continuent ad vitam aeternam ! Je n'y serais pas arrivée sans toi. Merci pour tout.

A Laurène, mon amie pleine d'optimisme et de joie de vivre. Un exemple de courage. Merci de tous ces moments si précieux passés toutes les deux.

A Magali, ma voisine et mon amie. Pour cette simplicité avec laquelle on se retrouve entre nos gardes et nos internats respectifs, grâce à laquelle nous avons l'illusion de ne jamais nous quitter. C'est si réconfortant !

A mes co-internes et amies si précieuses, Marion et Marie-Agathe grâce à qui les stages se sont déroulés dans la bonne humeur et l'entraide. L'internat nous a permis de nous rapprocher et d'apprendre à nous connaître maintenant par cœur. Cela aurait été beaucoup moins facile sans vous, un grand merci à toutes les deux.

Enfin, je souhaite surtout remercier mon mari, Louis, pour son amour indéfectible, ses attentions, son optimisme, son soutien, sa force, ses surprises, son humour et cette foi qu'il a en notre couple. Je sais que grâce à toi je serai toujours heureuse, peu importe les embûches. Les épreuves traversées main dans la main, nous ont permis de forger cet amour si exceptionnel, complice et solide, dont nous pouvons être fiers. Nous formons une équipe que rien ne pourra briser. Tu es ce que j'ai de plus cher, et j'espère être à la hauteur de tout ce que tu m'apportes.

Je dédie cette thèse à ma grand-mère, Huguette, partie beaucoup trop tôt, qui était une femme extraordinaire et pleine de joie. Il n'y a pas un jour où je ne pense pas à toi. Je suis ravie d'avoir appris de toi toutes ces années, et j'espère être un jour une grand-mère à ta hauteur.

Table des matières

AVERTISSEMENT	2
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
I. EPIDEMIOLOGIE	13
II. PHYSIOPATHOLOGIE DU XLH	13
III. DEFINITIONS : PHEX, FGF23, PHOSPHATE, RACHITISME	15
A. PHEX	15
B. FGF23	15
C. PHOSPHATE	15
D. RACHITISME	16
IV. DIAGNOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS DE XLH	16
V. PRESENTATION CLINIQUE	17
A. ANOMALIES SQUELETTIQUES	17
B. STRUCTURES CRANIENNES (BOSSE FRONTALE), CRANIOSTENOSE ET MALFORMATIONS DE CHIARI 18	
C. ABCES DENTAIRE SPONTANES AVEC MINERALISATION DEFECTUEUSE DANS LA DENTINE	19
D. PERTE AUDITIVE NEUROSENSORIELLE	20
VI. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS XLH	21
A. TRAITEMENT CONVENTIONNEL.....	21
B. CROISSANCE DES ENFANTS XLH ET TRAITEMENT CONVENTIONNEL	22
C. TRAITEMENT PAR GH ET CROISSANCE DES ENFANTS TRAITES PAR GH	22
VII. TAILLE FINALE ET GH	22
VIII. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	23
MATERIELS ET METHODES	24
I. DESIGN DE L'ETUDE	24
II. POPULATION, CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	25
III. PROTOCOLE, METHODES DE L'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES	25
IV. DEFINITIONS	26
A. LA TAILLE FINALE	26
B. TRAITEMENT PAR AGONISTES DU GNRH.....	27
V. ANALYSE GENETIQUE	27
VI. ASPECTS ETHIQUES ET LEGISLATIFS	27
VII. ANALYSE STATISTIQUE	28

<u>RESULTATS</u>	<u>29</u>
I. POPULATION	29
A. DIAGRAMME DES FLUX	29
B. POPULATION ETUDIEE	30
II. LE TRAITEMENT PAR LA GH AMELIORE LA TAILLE FINALE	32
III. ANALYSE DES SOUS-GROUPES TRAITES PAR HORMONE DE CROISSANCE ET PAR ANALOGUES DU GNRH	35
A. DESCRIPTION DES SOUS-GROUPES	35
B. CROISSANCE DES ENFANTS TRAITES PAR GH SELON LE TRAITEMENT PAR AGNRH	36
 <u>DISCUSSION</u>	 <u>38</u>
I. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	38
II. PERTINENCE DE LA QUESTION POSEE ET CRITERE D'EVALUATION.....	39
III. PRINCIPAUX RESULTATS ET CONFRONTATION AVEC LA LITTERATURE.....	39
IV. ACTION DE LA GH SUR LA CROISSANCE DU XLH.....	40
V. CADRE DE PRESCRIPTION DE LA GH.....	41
VI. DUREE DE TRAITEMENT DE LA GH.....	41
VII. DOSES DE GH	42
VIII. CROISSANCE ET PUBERTE.....	42
IX. BUROSUMAB	42
 <u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</u>	 <u>44</u>
 <u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	 <u>45</u>
 <u>ANNEXE 1 : FONCTIONNEMENT DE L'EXCRETION TUBULAIRE DU PHOSPHATE ...</u>	 <u>51</u>
 <u>ANNEXE 2 : FGF23, MECANISME D'ACTION, FORME ACTIVE</u>	 <u>52</u>
 <u>ANNEXE 3 : DOSES RECOMMANDEES DU TRAITEMENT CONVENTIONNEL SELON L'AGE</u>	 <u>53</u>
 <u>ANNEXE 4 : SURVEILLANCE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE XLH</u>	 <u>54</u>
 <u>ANNEXE 5 : EVOLUTION DES PARAMETRE CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CHEZ 6 PATIENTS TRAITES PAR BUROSUMAB</u>	 <u>55</u>
 <u>ANNEXE 6 : PRISE EN CHARGE D'UNE HYPOPHOSPHATEMIE CHEZ L'ENFANT AYANT UN RACHITISME.....</u>	 <u>56</u>

Table des illustrations

Illustration 1 : Le métabolisme du phosphore dans le XLH.	14
Illustration 2 : Croissance (le profil de croissance chez les patients XLH est ombragé) chez 32 filles et 29 les garçons atteints de rachitisme, d'un FGF23 élevé et recevant des analogues de la vitamine D ainsi que des suppléments de phosphate tout au long de l'enfance et de la puberté.	17
Illustration 3 : Radiographies des extrémités inférieures des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.	17
Illustration 4 : Atteintes dentaires chez les patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (XLH).	19
Figure 1 : Diagramme des flux.....	29
Figure 2 : Évolution de la taille des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.....	33
Tableau 1 : Description de la cohorte d'enfants atteints de XLH	31
Tableau 2 : Taille en DS des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X à différents moments du suivi	34
Tableau 3 : Description du groupe d'enfants traités par hormone de croissance.....	36
Tableau 4 : Evolution de la taille en DS du groupe d'enfants traités par hormone de croissance	37

Abréviations

1,25(OH)2D	1,25-dihydroxyvitamine D	Forme active de la vitamine
AGnRh	Agoniste ou analogue de l'hormone de libération des gonadotrophine	
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté	
CYP24	24-hydroxylase	
CYP27B1	1- α hydroxylase	
DMP1	Dentine matrice protéine-1	
DMO	Densitométrie Osseuse	
DS	Déviation Standard	
EOS	Système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de face et profil, en limitant la dose de rayons X	
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23	
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale	
IGF-1	Insulin Growth Factor 1	
IMC	Indice de masse corporelle	
IRM	Imagerie par résonance magnétique	
MI	Membres inférieurs	
NaPi-IIa et NaPi-IIc	Co-transporteurs rénaux de sodium-phosphate	
NGS	Next Generation Sequencing	
OSCAR	Filière santé de maladies rares de l'os, du phosphore et du calcium	
OMS	Organisation Mondiale de la santé	
PAL	Phosphatases Alcalines	
PHEX	Phosphate regulating Endopeptidase Homolog X-linked	
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins	
PO4	Phosphore inorganique [Pi]	
PTH	Parathormone	
rhGH	recombinant human growth hormone	
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin	
TRP	Taux de Réabsorption du Phosphore	

XLH X-linked hypophosphatemia (hypophosphatémie liée à l'X)

Introduction

I. Epidémiologie

L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH), est la forme la plus courante de rachitisme héréditaire. C'est aussi la cause la plus fréquente d'excrétion urinaire héréditaire de phosphate, avec une incidence de 3,9 pour 100 000 naissances vivantes et une prévalence allant de 1,7 pour 100 000 enfants à 4,8 pour 100 000 personnes (enfants et adultes) (1,2).

II. Physiopathologie du XLH

Le XLH est une maladie génétique causée par des mutations de perte de fonction du gène PHEX (Phosphate regulating Endopeptidase Homolog X-linked), localisé sur Xp22.1. Ce dernier présente une expression majoritaire dans les cellules osseuses (ostéoblastes, ostéocytes) et les dents (odontoblastes) (3)

Bien que la pathogénie du XLH ne soit pas entièrement comprise, des études animales indiquent que la perte de la fonction PHEX entraîne une sécrétion accrue de l'hormone phosphaturique FGF23 (facteur de croissance des fibroblastes 23), par les ostéocytes ; ceux-ci sont physiologiquement la principale source de production de FGF23 (1,4).

Le XLH se caractérise ainsi par une hypophosphatémie secondaire à une excrétion rénale inadaptée de phosphate, des concentrations anormalement faibles de 1,25-dihydroxyvitamine D et des niveaux élevés de FGF23 (5).

En effet, le FGF23 régule à la baisse la production tubulaire proximale de 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D), le métabolite actif de la vitamine D. Le XLH est également caractérisé par une élévation des phosphatases alcalines sériques ; le calcium et la PTH sériques sont généralement normaux au diagnostic, bien qu'une élévation de la PTH sérique puisse être observée (6). Une hyperparathyroïdie secondaire peut apparaître quelques années après le diagnostic (7).

Chez les individus en bonne santé, PHEX est impliqué dans la dégradation du FGF23 en fragments inactifs, empêchant ainsi l'excrétion excessive de phosphate rénal et l'hypophosphatémie.

De ce fait, les mutations de PHEX associées au XLH entraînent une augmentation des niveaux de FGF23, une altération de la réabsorption tubulaire du phosphate, une hypophosphatémie, une synthèse insuffisante de 1,25(OH)2D et une minéralisation squelettique défectueuse (8).

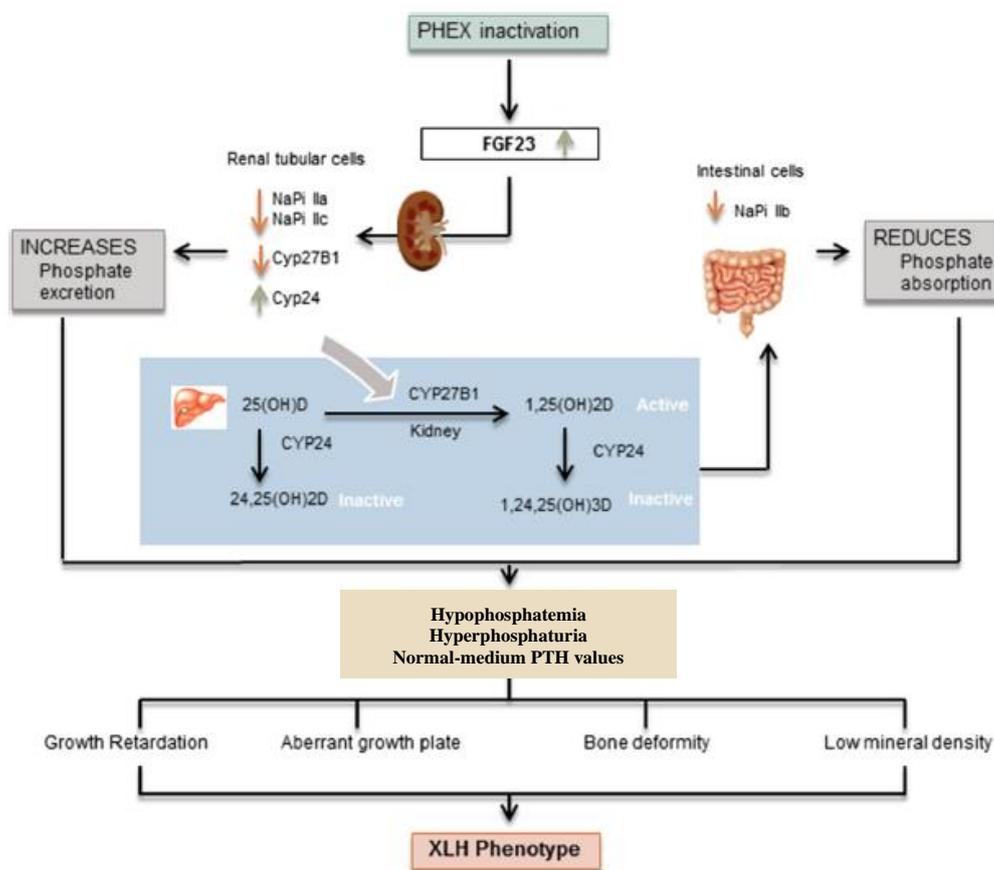


Illustration 1 : Le métabolisme du phosphore dans le XLH.

Inactivation du gène PHEX entraînant une augmentation des niveaux de FGF23 en circulation. FGF23 supprime les co-transporteurs rénaux de sodium-phosphate (NaPi-IIa et NaPi-IIc) et augmente l'excrétion urinaire de phosphate. De même, le FGF23 supprime l'expression de la 1- α hydroxylase (CYP27B1) et stimule la production de 24-hydroxylase (CYP24), réduisant ainsi le 1,25(OH)2D et donc l'absorption intestinale du phosphate par le co-transporteur de phosphate de sodium NaPi-IIb. Après une restriction prolongée de phosphate le niveau de 1,25(OH)2D devrait augmenter, tout comme la PTH. Le XLH est

associé à une PTH sérique normale ou légèrement élevée. Par conséquent, l'inactivation de PHEX induit une hyperphosphaturie et une hypophosphatémie. De ce fait, les patients XLH développent des complications osseuses et un retard de croissance (5).

III. Définitions : PHEX, FGF23, Phosphate, Rachitisme

a. PHEX

La question de savoir comment le produit du gène PHEX muté conduit à l'hypophosphatémie, n'est pas encore entièrement résolue (9). La protéine PHEX est un membre de la famille des endopeptidases neutres des métalloprotéases du zinc qui servent de médiateur pour l'activation ou la dégradation des hormones peptidiques. Comme dit précédemment, elle est exprimée dans les ostéoblastes, dans les ostéoclastes des os squelettiques, dans les dents (odontoblastes) mais aussi dans les glandes parathyroïdes, les poumons, le cerveau, les ovaires, les testicules et les muscles, mais pas dans les reins (10). L'interaction entre PHEX, la dentine matrice protéine-1 (DMP1), et l'intégrine $\alpha 5\beta 3$, qui forment un complexe trimérique sur la membrane plasmique de l'ostéocyte, régule et limite l'expression du FGF23. L'inactivation des mutations de PHEX augmente les niveaux de FGF23 en circulation, ce qui entraîne une phosphaturie, une hypophosphatémie et la suppression de la conversion de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25 dihydroxy-vitamine D (1,25(OH)₂D) (3,4,11,12).

b. FGF23

Le FGF23 est une glycoprotéine de 32 kD, produite et sécrétée par les ostéoblastes et les ostéocytes. La synthèse et la sécrétion du FGF23 sont stimulées par des concentrations sériques élevées de phosphate et de 1,25(OH)₂D (9).

c. Phosphate

Le phosphore, l'anion le plus abondant dans l'organisme, est un élément essentiel pour de nombreuses molécules cellulaires, notamment les acides nucléiques, les protéines et les lipides.

Il est essentiel à la formation des os et intervient dans la régulation acido-basique et la physiologie cellulaire.

d. Rachitisme

Le rachitisme est une maladie de la plaque de croissance due à une disponibilité insuffisante de PO₄ (phosphore inorganique [Pi]). Il ne touche que les enfants en pleine croissance. La carence en PO₄ peut être due à une insuffisance d'apport, une absorption intestinale insuffisante ou à une perte rénale excessive (absence de réabsorption par le tubule proximal) (9).

IV. Diagnostic des patients atteints de XLH

Le diagnostic de XLH est établi chez un patient présentant une faible concentration sérique en phosphate, un taux de réabsorption tubulaire rénale du phosphate bas (TRP), un taux de calcitriol inapproprié pour le niveau d'hypophosphatémie, et/ou par l'identification par des tests de génétique moléculaire (variant pathogène de PHEX) (2).

La sévérité clinique du XLH varie considérablement de l'hypophosphatémie isolée à une grave déformation des membres inférieurs avec nanisme, et aucune corrélation phénotype-génotype ou d'effet de dosage des gènes n'a été observée. La déformation des membres inférieurs se manifeste fréquemment à la fin de la petite enfance, lorsque le patient commence à marcher (6). De ce fait, le diagnostic est souvent posé au cours des deux premières années de la vie, lorsque l'incurvation des membres inférieurs devient évidente avec le début de la mise en charge. Cependant, en raison de la présentation extrêmement variable, le diagnostic n'est parfois posé qu'à l'âge adulte. Les caractéristiques de l'hypophosphatémie liée au chromosome X sont les mêmes chez les hommes et les femmes. La gravité peut varier entre les membres d'une même famille. Les facteurs déterminant cette variabilité au sein d'une même cohorte ne sont pas connus (2).

V. Présentation clinique

a. Anomalies squelettiques

- Petite taille : les enfants atteints de XLH ont une taille normale à la naissance et présentent un retard de croissance s'aggravant pendant les premières années de leur vie (13,14). La taille moyenne des patients est inférieure de 2 DS à la taille moyenne de la population (15,16). La plupart, sinon la totalité du retard de croissance survient avant et non pendant la puberté, au cours des premières années de vie (17). Il n'est pas certain que le retard de croissance ne puisse s'expliquer que par la courbure de l'os lui-même (5). La croissance des jambes et du tronc est découplée dans le XLH et serait liée aux taux de phosphate sérique (18).

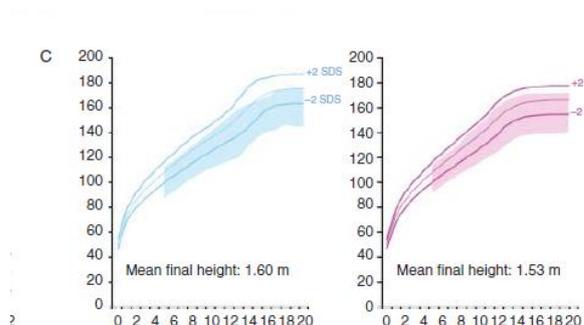


Illustration 2 : Croissance (le profil de croissance chez les patients XLH est ombragé) chez 32 filles et 29 les garçons atteints de rachitisme, d'un FGF23 élevé et recevant des analogues de la vitamine D ainsi que des suppléments de phosphate tout au long de l'enfance et de la puberté.

La moyenne, -2 DS et +2 DS des courbes de croissance de référence françaises sont représentés par des lignes colorées (19).

- Déformation des membres inférieurs (genu varum ou genu valgum) et rachitisme :



Illustration 3 : Radiographies des extrémités inférieures des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.

Les patients présentent une petite taille disproportionnée avec un genu varum (jambes arquées). Le dernier cliché à droite montre un patient avec une déformation en coup de vent (caractérisée par une déformation en valgus dans un genou en association avec une déformation en varus dans l'autre genou). Les radiographies révèlent une forte flexion de la jambe, un émoussement et une irrégularité de la partie distale du fémur et de la partie proximale du tibia au niveau des plaques de croissance (1).

L'hypophosphatémie chronique induit une déformation progressive des membres inférieurs. Ces mauvais alignements se caractérisent par des troubles diaphysaires et métaphysaires des membres inférieurs. En effet les os longs s'inclinent dans le plan frontal en formant ainsi un varus ou un valgus. La torsion d'interne du tibia et du péroné est fréquente, ainsi qu'un col fémoral antéversé (19).

- Douleurs articulaires et mobilité réduite (enthésopathie, formation d'ostéophytes ou autres découvertes radiologiques) :

Les patients font état de douleurs aux membres inférieurs, liées à ces déformations. Ces dernières peuvent justifier une indication chirurgicale : ostéotomie(s) fémorale(s) et/ou tibiale(s). Il convient idéalement de différer la chirurgie à la fin de croissance lorsque l'équilibre biologique de la maladie est 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 (2,19).

b. Structures crâniennes (bosse frontale), craniosténose et malformations de Chiari

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 qui est 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 craniosténose 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 intracrânienne chronique et des

répercussions sur les nerfs optiques (œdème papillaire au fond d'œil). 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 crânio-vertébrale pour la malformation de Chiari et IRM de moelle pour la syringomyélie). La prise en charge de ces anomalies, si elles sont symptomatiques, est neurochirurgicale (19,20).

c. Abscès dentaires spontanés avec minéralisation défectueuse dans la dentine

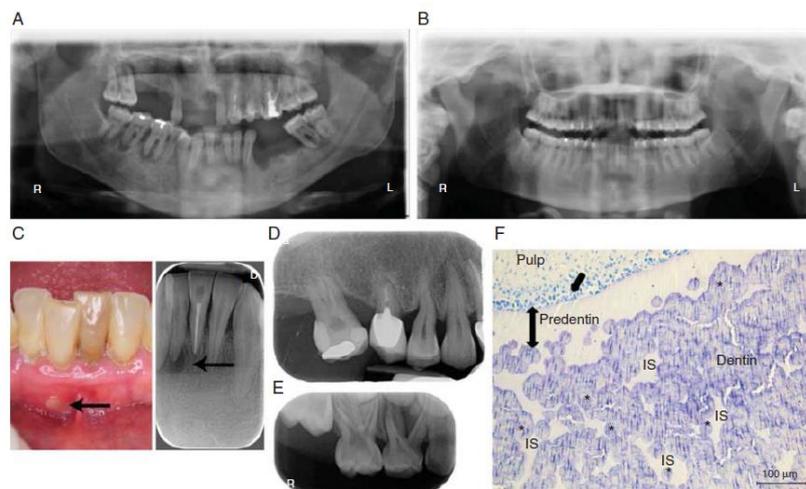


Illustration 4 : Atteintes dentaires chez les patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (XLH).

(A) Orthopantomogramme d'un patient XLH de 35 ans. Notez les absences multiples des dents et les lésions endodontiques. (B) Orthopantomogramme d'un patient atteint de XLH de 30 ans patient traité par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate pendant la croissance de façon optimale. Aucun défaut dentaire ou parodontal n'est évident. (C) Vue intrabuccale et radiographie d'un abcès dentaire (flèches) affectant l'incisive inférieure droite centrale intacte chez un patient atteint de XLH de 35 ans. (D) Chambres pulpaire élargies, dentine hypo minéralisée radio transparente et infection dentaire chez un patient XLH de 6 ans. (E) Perte osseuse alvéolaire chez un patient XLH de 45 ans. (F) Section colorée au bleu de toluidine de

la troisième molaire d'une patiente de 14 ans présentant un XLH avec une minéralisation dentinaire anormale. De nombreux espaces inter globulaires non minéralisés sont observés entre les calcosphérites non fusionnées dans le corps de la dentine (document laboratoire EA2496, École dentaire (Université Paris Descartes, France)). Les astérisques indiquent les calcosphérites, une seule flèche indique les cellules sécrétrices de dentine, les odontoblastes et la flèche à double tête indique l'étendue de la prédentine (19).

Les complications dentaires chez les patients atteints de XLH sont imputables à un défaut de minéralisation de la dentine. Sur les radiographies dentaires, les chambres pulpaire des dents déciduales ou permanentes sont plus grandes que d'habitude avec de longues cornes pulpaire qui s'étendent à la jonction dentine-émail. Les enfants atteints de XLH n'ont, par ailleurs, pas de susceptibilité accrue aux caries.

Les enfants et adultes atteints de XLH peuvent présenter des infections dentaires spontanées sur des dents apparemment intactes. Les abcès dentaires peuvent se développer aussi bien sur des dents déciduales que sur les dents définitives. L'infection peut être asymptomatique pendant des mois ou des années et elle peut évoluer vers des abcès dentaires, provoquant des douleurs et des gonflements. La propagation aux structures anatomiques environnantes provoque une cellulite maxillo-faciale (1,2). De ce fait, les soins dentaires sont un élément majeur de la prise en charge thérapeutique (20).

d. Perte auditive neurosensorielle

Des troubles de l'audition ont été observés chez des patients atteints de XLH dès l'âge de 11 ans, y compris des pertes d'audition subjectives comme des acouphènes épisodiques, une surdité ou des vertiges. L'atteinte peut concerner la fonction auditive et/ou vestibulaire (équilibre) de l'oreille. Les surdités retrouvées sont de type transmissionnel, liées le plus souvent à une atteinte des osselets (ostéosclérose généralisée, épaissement du pétrolatum, et rétrécissement modéré du méat auditif interne, en particulier dans sa partie moyenne), ou de type neurosensoriel 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 ainsi qu'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.

Le traitement est similaire à celui des autres causes de perte auditive et comprend les aides auditives, la prévention à l'exposition au bruit et l'évitement des médicaments ototoxiques (1,19,20).

VI. Prise en charge médicamenteuse des patients XLH

Comme vu précédemment, la coordination entre les soignants est nécessaire pour le traitement optimal de cette maladie rare et implique divers spécialistes dans les domaines pédiatrique et adulte (19,20).

a. Traitement conventionnel

Les principaux buts du traitement pharmacologique sont l'amélioration de la douleur et la correction de la déformation osseuse. Chez les enfants, le traitement est indiqué généralement au moment du diagnostic et se poursuit jusqu'à la fin de la croissance osseuse. Le traitement conventionnel consiste en l'administration orale de phosphate trois à cinq fois par jour (dose quotidienne maximale de 40 ± 50 mg/kg/j) et de calcitriol, la forme active de la vitamine D (dose quotidienne d'au moins 30 ± 40 ng/kg/j) (2,20–22).

b. Croissance des enfants XLH et traitement conventionnel

Ce traitement améliore la taille et montre encore plus d'efficacité sur la croissance si les patients XLH ont été traités au début de la petite enfance, avant que le développement d'un retard de croissance significatif et du rachitisme ne s'installe. Il est désormais très clair que le traitement précoce permet une amélioration de la taille et une diminution de l'activité de la maladie (améliore le métabolisme minéral, la densité osseuse et les déformations) par rapport à un début de traitement plus tardif (13,17,21,23–25). Dans ce sens, il a été démontré que la croissance des enfants XLH s'est amélioré grâce à un traitement combiné au phosphate et au calcitriol instauré avant 18 mois (14).

Le résultat final en termes de taille dans le XLH dépend du percentile de taille au début du traitement. En effet, ce paramètre apparaît comme le meilleur prédicteur de la croissance future (26). Il est donc important de faire un diagnostic précoce, avant que le ralentissement de la croissance et la manifestation des déformations squelettiques ne se développent au cours des deux premières années de la vie (7).

Malgré un traitement par phosphate et calcitriol, la plupart des études rapportent une petite taille à l'âge adulte chez les enfants atteints de XLH (13,15,17,25,27,28). En effet, entre 25 et 40 % des patients traités avaient encore une taille inférieure à -2DS en fin de croissance (19,29,30).

c. Traitement par GH et croissance des enfants traités par GH

L'utilisation de la GH chez les enfants atteints de XLH a longtemps été discutée, en particulier sur le risque de l'aggravation de la disproportion chez les patients atteints de XLH (28,31–34). Plusieurs études ont montré que la GH améliore la croissance linéaire des enfants XLH sans effet secondaire, et sans aggravation des disproportions (18,35–39). Le traitement semble plus efficace chez les patients prépubères qui répondraient mieux à l'hormone de croissance.

VII. Taille finale et GH

Il n'existe actuellement quasiment pas de données dans la littérature sur la taille finale des patients atteints de XLH traités par un traitement conventionnel et par la GH ; des études

robustes sont nécessaires pour évaluer l'effet de la GH sur la taille adulte des patients atteints de XLH (32,40).

VIII. Contexte et justification de l'étude

Seul le groupe de Baroncelli (41) a publié une étude chez 6 patients de petite taille atteints de XLH, qui a montré que l'hormone de croissance associée à un traitement conventionnel améliorait la taille finale.

Par conséquent, l'objectif principal de cette étude était de décrire comment le traitement par GH améliorait la taille finale dans une cohorte plus importante d'enfants XLH.

Matériels et Méthodes

I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale rétrospective qui a été menée dans le Centre de référence pour les troubles rares du métabolisme du calcium et du phosphate, Filière OSCAR et Plateforme d'expertise pour les maladies rares Paris Saclay, Hôpital Bicêtre Paris Saclay, France, où 263 patients (adultes et enfants) atteints de XLH sont enregistrés.

Dans ce centre, le diagnostic de XLH était établi sur la base :

- de critères cliniques (antécédents familiaux, symptômes et examen physique),
- de critères biochimiques (hypophosphatémie, déperdition rénale en phosphate),
- d'analyse moléculaire (mutation dans le gène PHEX).

Dès qu'un enfant est diagnostiqué comme souffrant de XLH, nous effectuons également un examen des parents qui comprend :

- un historique clinique détaillé axé sur les manifestations possibles de XLH pendant l'enfance, telles que les déformations des membres inférieurs, les abcès dentaires récurrents, la croissance insuffisante, la petite taille, la douleur ;
- une mesure du taux de phosphate sérique et du taux de réabsorption du phosphate ;
- une analyse génétique pour l'étude de la mutation du gène PHEX.

L'absence de signe clinique et biochimique d'hypophosphatémie, associée à une analyse génétique négative pour la mutation du gène PHEX, indique l'absence de XLH chez les parents. Ainsi, dans ce cas, nous pouvons conclure sans risque à l'absence d'antécédent familial.

Après le diagnostic, tous les patients ont commencé un traitement avec, conformément aux recommandations :

- des analogues actifs de la vitamine D (alfacalcidol)
- des suppléments de phosphate

Ils ont ensuite poursuivi ce traitement pendant la période de suivi.

II. Population, critères d'inclusion et d'exclusion

Dans la présente étude, nous n'avons inclus

- que les enfants qui avaient un diagnostic de XLH,
- qui venaient régulièrement consulter dans notre centre,
- qui avaient terminé leur croissance en atteignant la taille finale.

Nous avons exclu les enfants qui avaient subi une chirurgie des membres inférieurs.

Nous avons étudié, parmi ces enfants, deux cohortes d'enfants atteints de XLH :

- La première était composée d'enfants qui avaient reçu un traitement par GH en raison de leur petite taille malgré le traitement conventionnel bien conduit.
- La deuxième cohorte de patients était composée d'enfants XLH, ayant reçu le traitement conventionnel sans avoir été traités par la GH (qui n'étaient donc pas petits initialement). Ils ont servi ainsi de groupe de référence pour décrire l'évolution de la croissance et la taille finale des enfants XLH.

Les critères pour le traitement de la GH étaient :

- une taille inférieure à -2 DS
- avec un rachitisme bien équilibré pendant au moins un an
- un pronostic de taille finale inférieure à -2,5 DS.

La plupart des enfants ayant reçu le traitement par GH ont été testés pour rechercher un déficit en GH. Les enfants XLH traités par GH ont été inclus dans le protocole prospectif promu par l'INSERM (39).

III. Protocole, méthodes de l'étude et recueil de données

La période de recueil de données des patients s'étend de la naissance à la dernière visite.

Pour chaque patient, nous avons recueilli :

- l'âge gestationnel
- les paramètres auxologiques tels que le poids, la longueur/taille, l'IMC. L'IMC a été calculé à l'aide de la formule poids (kg) / taille (m)².

- les Z-scores (DS) pour la taille, le poids et l'IMC ont été obtenus à partir des courbes de croissance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (42). Le Z-score pour le poids a été obtenu uniquement pour les enfants de 0 à 10 ans.

Pour la cohorte de patients traités par GH et la thérapie conventionnelle, nous avons recueilli les paramètres auxologiques aux points de suivi suivants :

- à la naissance,
- au diagnostic de XLH,
- avant de commencer le traitement par GH (âge moyen 9,8 ans),
- après deux ans de traitement par GH (âge moyen 11,9 ans),
- à la fin du traitement par la GH (âge moyen 14,2 ans),
- lors de la dernière visite.

Pour les patients n'ayant pas reçu de traitement par GH, nous avons recueilli les données aux mêmes moments de suivi que pour les patients traités par GH :

- à la naissance,
- au diagnostic de XLH,
- à 9,8 ans,
- à 11,9 ans,
- à 14,2 ans
- lors de la dernière visite.

IV. Définitions

a. La taille finale

La taille finale a été définie comme :

- la taille atteinte à la fin de la croissance
- chez les enfants dont l'âge osseux était supérieur à 16 ans
- chez les enfants dont la vitesse de croissance était inférieure à 2 cm / an (43,44).

b. Traitement par agonistes du GnRh

Certains enfants présentant un début de puberté avancé ont été traités par des traitements freinateurs de puberté tels que des agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine pour optimiser leur taille finale.

Les deux critères suivants étaient nécessaires :

- l'apparition avancée de la puberté
- un pronostic de taille finale inférieur à -2,5 DS.

L'indication de ce traitement a été prise collégalement dans le service.

V. Analyse génétique

Dans notre centre, l'analyse génétique pour la mutation PHEX était effectuée par l'analyse du panel de gènes en utilisant le séquençage NGS.

Tous nos patients qui n'étaient pas porteurs d'une mutation PHEX avaient un profil de transmission de la maladie compatible avec celui de la maladie liée à l'X.

VI. Aspects éthiques et législatifs

Conformément à la loi Jardé en France, l'étude a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Cette loi dispense donc de la nécessité d'un consentement écrit. Les patients et/ou leurs parents ont été informés oralement du contenu de l'étude, et leur consentement a été obtenu. Ils ont le droit de faire valoir leur opposition (c'est-à-dire de refuser de participer) à l'étude à tout moment en envoyant une correspondance à <http://recherche.aphp.fr/eds/droit-opposition>.

VII. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics for Windows, version 25.0 base (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm DS pour les variables continues et en pourcentage avec nombre absolu pour les variables catégorielles.

La comparaison des variables continues a été effectuée à l'aide du test t de Student ou du test U de Mann-Whitney ou par une analyse ANOVA à sens unique, selon le cas.

Toutes les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme étant significatives.

Les figures ont été réalisées avec le logiciel Prism Graph Pad version 8.4.1.

Résultats

I. Population

a. Diagramme des flux

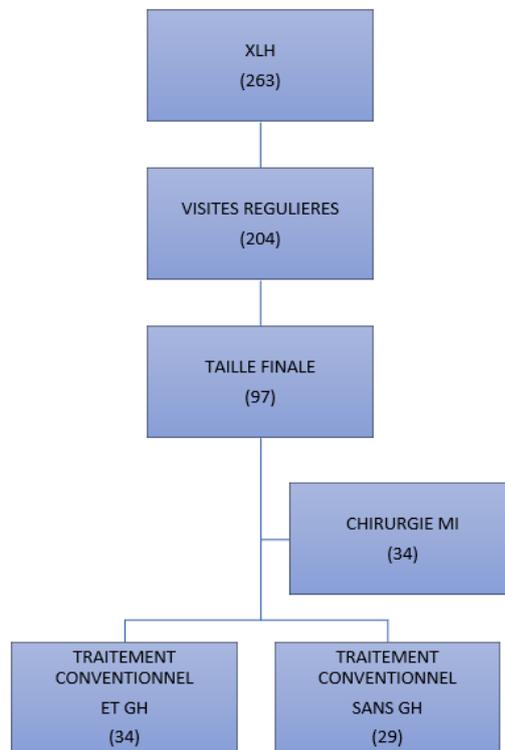


Figure 1 : Diagramme des flux

XLH : Hypophosphatémie liée à l’X, MI : Membres inférieurs, GH : hormone de croissance

Parmi les 263 patients atteints de XLH enregistrés dans notre centre, nous avons retenu 204 patients qui présentaient des visites régulières dans le service (les autres n’étaient enregistrés que pour des avis extérieurs, sans données disponibles). Parmi ces 204 patients, 97 avaient atteint leur taille finale. Parmi ces patients, 34 avaient eu au moins une chirurgie des membres inférieurs. Nous avons finalement recueilli les données de 63 patients dont 34 sujets ayant reçu le traitement par GH, et 29 sujets ne l’ayant pas reçu (figure 1).

b. Population étudiée

La description des enfants atteints de XLH retenus pour l'étude est résumée dans le tableau 1.

En comparant les deux cohortes, nous n'avons trouvé aucune différence significative dans :

- la répartition des garçons et des filles,
- le nombre de sujets porteurs d'une mutation PHEX,
- l'âge du diagnostic de XLH,
- la durée du traitement conventionnel.

Il est intéressant de noter que les enfants exposés au traitement par GH avaient une tendance à avoir un poids et une taille inférieurs à la naissance, par rapport à ceux qui n'étaient pas exposés à la GH. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

La seule différence significative était que la cohorte d'enfants exposés à la GH présentait une prévalence significativement plus élevée de sujets traités par des agonistes du GnRh.

Paramètres	Patients traités par GH moyenne ± DS [min-max], ou n(%)	Patients non traités par GH moyenne ± DS [min-max], ou n(%)	p
Nombre de patients	34	29	-
Garçons / Filles, n (%)	13 (38%) / 31 (62%)	10 (34%) / 19 (66%)	0.49
Poids de naissance, DS	-0.6±2.1 [-5 - 3.5]	0.4±1.2 [-1.5 - 2]	0.11
Taille de naissance, DS	-0.5±2.0 [-5 - 3]	0.5±1.2 [-1.7 - 1.9]	0.09
Patients porteurs mutation PHEX, n (%)	29 (85%)	24 (86%)	0.29
Age au diagnostic XLH, années	3.4±3.4 [0.1 - 12]	2.6±2.6 [0.0 - 11.5]	0.32
Durée traitement conventionnel, années	12.6±4.9 [3 - 21.8]	14.0±3.0 [5.5 - 17.8]	0.20
Age ménarche, années	13.4±1.3 [9.8 - 15.1]	12.8±0.8 [11.3 - 14.4]	0.15
Patients traités par aGnRH, n (%)	15 (47%)	2 (7%)	<0.000
Durée traitement GH, années	4.4±2.9 [0.6 - 12]	-	-
Doses de GH (µg/kg/j)			
-au début du traitement	77.4±4.5 [39 - 115]	-	-
-à la fin du traitement	66.8±20.5 [39 - 129]		

Tableau 1 : Description de la cohorte d'enfants atteints de XLH

Les résultats sont exprimés en Moyenne ± SD avec une fourchette ou en nombre absolu avec un pourcentage entre parenthèses ou un nombre absolu. XLH : hypophosphatémie liée à l'X ; GH : hormone de croissance ; GnRH : hormone de libération de la gonadotrophine ; DS : score d'écart type ou Z-score

II. Le traitement par la GH améliore la taille finale

L'évolution de la taille en DS chez les enfants XLH exposés et non exposés au traitement par GH sont présentés dans le tableau 2 et la figure 2.

Dans la cohorte d'enfants XLH n'ayant pas été exposés au traitement par GH et qui avaient reçu uniquement le traitement conventionnel, la taille est passée de $-0,8 \pm 1,6$ DS au moment du diagnostic à l'âge de 2.6 ans, à $-1,15 \pm 1,05$ DS lors de la dernière visite à l'âge de $16,9 \pm 2,1$ ans. Comme prévu, les enfants exposés à la GH avaient une taille significativement inférieure au moment du diagnostic de XLH, par rapport à ceux non exposés à la GH ($-2,2 \pm 1,2$ DS contre $-0,8 \pm 1,6$ DS, $p=0,001$).

Malgré le traitement conventionnel, leur taille ne s'est pas améliorée, ce qui a incité à commencer le traitement par GH à l'âge moyen de $9,8 \pm 3,5$ ans.

La durée du traitement par GH a été en moyenne de $4,4 \pm 2,9$ ans, et les doses moyennes de GH au début et à l'arrêt du traitement étaient respectivement de $77,4 \pm 14,5$ et $66,8 \pm 20,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. Après deux ans de traitement par GH, la taille moyenne des patients a augmenté de manière significative, passant de $-2,4 \pm 0,9$ DS à $-1,5 \pm 0,7$ DS, puis est restée stable à $-1,2 \pm 0,9$ DS jusqu'à la fin du traitement et après l'arrêt de la GH.

L'augmentation moyenne globale de la taille pendant le traitement par GH était de $1,2 \pm 0,7$ DS.

La taille finale dans cette cohorte d'enfants à l'âge de $19,2 \pm 3,4$ ans était de $-1,3 \pm 0,9$ DS, ce qui n'était pas significativement différent de la cohorte non exposée à la GH ($p=0,7$).

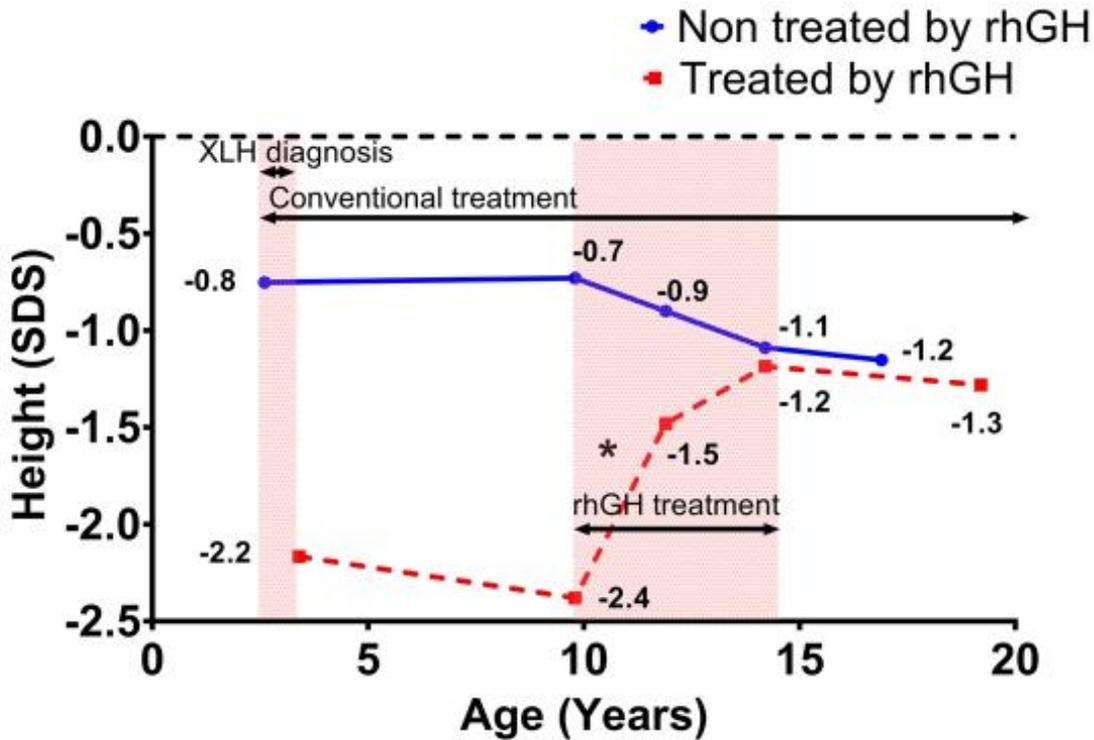


Figure 2 : Évolution de la taille des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X

L'évolution de la taille chez les enfants atteints de XLH et traités par GH est représentée par une ligne pointillée rouge. Les enfants de cette cohorte ont été diagnostiqués XLH à un âge moyen de $3,4 \pm 3,4$ ans. Le traitement par la GH a commencé à $9,8 \pm 3,5$ ans et s'est poursuivi jusqu'à $14,2 \pm 3,1$ ans. La dernière visite a été effectuée à $19,2 \pm 3,4$ ans.

L'évolution de la taille chez les enfants atteints de XLH et non traités par GH est représentée par une ligne bleue. Les enfants de cette cohorte ont été diagnostiqués XLH à un âge moyen de $2,6 \pm 2,6$ ans. La dernière visite a été effectuée à $16,9 \pm 2,1$ ans.

* - $p < 0.001$; XLH : hypophosphatémie liée à l'X ; DS : déviation standard ; rhGH : hormone de croissance humaine recombinante.

Patients traités par GH (34)	
Naissance	-0.5±2.0
Au diagnostic du XLH ~3.4 ans	-2.2 ±1.2
Avant le début du traitement par GH ~9.8 ans	-2.4 ±0.9
2 ans après le début du traitement par GH ~11.9 ans	-1.5 ±0.7
A la fin du traitement par GH ~14.2 ans	-1.2 ±0.9
Taille finale ~19.2 ans	-1.3±0.9
Patients non traités par GH (29)	
Naissance	0.5±1.2
Au diagnostic du XLH ~2.6 ans	-0.8 ±1.6
~9.8 ans	-0.7±0.9
~11.9 ans	-0.9±0.9
~14.2 ans	-1.1 ±1.1
Taille finale ~16.9 ans	-1.2 ±1.1

Tableau 2 : Taille en DS des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X à différents moments du suivi

Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne±DS. XLH : hypophosphatémie liée à l'X ; GH : hormone de croissance ; DS : score d'écart type ou Z-score

III. Analyse des sous-groupes traités par hormone de croissance et par analogues du GnRH

a. Description des sous-groupes

Parmi les 34 enfants atteints de XLH traités par hormone de croissance, 47% soit 15 enfants, avaient également été traités par des analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines (aGnRh), permettant de retarder leur puberté.

Nous avons réalisé une analyse du groupe traités par GH, selon qu'ils aient été ou non traités par aGnRh. Les résultats sont détaillés dans le tableau 3.

Concernant la répartition des sexes, il y avait plus de filles traitées par aGnRh (67% de filles dans le sous-groupe ayant reçu un traitement par aGnRh alors qu'il n'y avait que 58% de filles dans le sous-groupe non traités par aGnRh). Les deux sous-groupes étaient par ailleurs similaires en termes de nombre de patients présentant la mutation de PHEX, terme de naissance, poids de naissance, taille de naissance, durée du traitement par GH et durée du traitement conventionnel.

Paramètres	Patients traités par GH et par aGnRH moyenne±DS [min-max], ou n(%)	Patients traités par GH et non traités par aGnRh moyenne±DS [min-max], ou n(%)	p
Nombre de patients	15	19	-
Garçons / Filles, n (%)	5 (33%) / 10 (67%)	8 (42%) / 11 (58%)	-
Patients porteurs mutation PHEX, n (%)	14 (93%)	15 (79%)	-
Terme, (semaines d'aménorrhées)	39.2 [37.5 – 41]	39.2 [34 – 42]	0.97
Poids de naissance, DS	-0.5±2.1 [-5 – 2.2]	-0.6±2.2 [-5 – 3.5]	0.91
Taille de naissance, DS	-0.5±2.3 [-5 – 3]	-0.6±1.6 [-4 – 2.1]	0.95
Durée traitement conventionnel, années	13.7±4.5 [3.7-19]	11.6±5 [3-21.8]	0.20
Durée traitement GH, années	5.1±2.8 [1.1-12]	3.8±2.9 [0.6-10]	0.19
Age ménarche, années	13.3±1.6 [9.8-15.1]	13.6±1 [11.9-14.5]	0.62

Tableau 3 : Description du groupe d'enfants traités par hormone de croissance

Les résultats sont exprimés en Moyenne±SD avec une fourchette ou en nombre absolu avec un pourcentage entre parenthèses ou un nombre absolu. XLH : hypophosphatémie liée à l'X ; GH : hormone de croissance ; aGnRH : agoniste de l'hormone de libération de la gonadotrophine ; DS : score d'écart type ou Z-score

b. Croissance des enfants traités par GH selon le traitement par aGnRh

La croissance des enfants traités par GH selon qu'ils aient également été traités par aGnRh est décrite dans le tableau 4.

Dans la cohorte d'enfants XLH ayant été exposés au traitement par GH et qui avaient reçu un traitement par aGnRh, la taille est passée de -2.3 ± 1.6 DS au moment du diagnostic à -1.2 ± 0.9 DS lors de la dernière visite à l'âge de 19.2 ans. De façon similaire, dans la cohorte d'enfants XLH, traités par GH et non par analogues, la taille est passée de -2.1 ± 0.7 DS au moment du diagnostic à -1.3 ± 1.0 DS lors de la dernière visite à l'âge de 19.2 ans.

Les tailles des deux sous-groupes aux différents temps du recueil soit au diagnostic, à la mise en route de GH, deux après, à la fin du traitement par GH et à la dernière visite ne présentaient pas de différence significative.

	Patients traités par GH et par aGnRH (DS)	Patients traités par GH et non traités par aGnRh (DS)	p
Au diagnostic du XLH ~3.4 ans	-2.3±1.6	-2.1±0.7	0.7
Avant le début du traitement par GH ~9.8 ans	-2.2±1.0	-2.5±0.7	0.3
2 ans après le début du traitement par GH ~11.9 ans	-1.6±0.8	-1.4±0.6	0.6
A la fin du traitement par GH ~14.2 ans	-1.2±0.9	-1.1±0.8	0.7
Taille finale ~19.2 ans	-1.2±0.9	-1.3±1.0	0.8

Tableau 4 : Evolution de la taille en DS du groupe d'enfants traités par hormone de croissance

Les résultats sont exprimés en Moyenne±SD avec une fourchette. XLH : hypophosphatémie liée à l'X ; GH : hormone de croissance ; aGnRH : agoniste de l'hormone de libération de la gonadotrophine ; DS : score d'écart type ou Z-score.

Discussion

I. Forces et limites de l'étude

L'aspect rétrospectif de ce travail constitue sa principale limite : les résultats obtenus doivent être interprétés à visée descriptive, et s'inscrivent dans un ensemble d'études portées sur le XLH.

La population est intéressante puisqu'il s'agit de la plus grande cohorte d'enfants XLH traités par GH et ayant atteints leur taille finale. Ces patients ont été suivis régulièrement et pris en charge de façon homogène. On peut donc penser que même s'il s'agit d'une étude monocentrique, les résultats sont généralisables à cette population. De plus, la conversion des tailles en DS selon les courbes de croissance françaises en DS selon les courbes OMS, permet d'appliquer nos résultats à la communauté internationale.

Le recueil des données a été effectué par une seule personne, mais il persiste cependant un biais lié à la gestion des données et à l'information. Les patients dont les comptes-rendus n'étaient pas disponibles ont été exclus de l'analyse. Cela concerne très peu de patients, si bien que nous pouvons considérer la quasi exhaustivité de notre recueil sur la période.

Certains paramètres cliniques n'étaient pas toujours renseignés. Ainsi nous avons considéré que l'absence du renseignement valait pour l'absence du paramètre.

Pour limiter les biais, nous avons décidé d'exclure les enfants ayant subi une chirurgie des membres inférieurs, facteur influençant de façon majeure la taille et non liée à l'hormone de croissance. Il faut noter que cela a pu exclure des patients atteints de forme particulièrement sévères puisque nécessitant de la chirurgie.

Nous voulions par ailleurs insister sur le groupe témoin, constitué d'enfants XLH non traités par hormone de croissance, en soulignant le fait qu'il ne constituait pas un groupe contrôle réel puisque ces enfants n'avaient initialement pas d'indication à la GH, n'étant pas petits initialement. En effet, ce groupe de référence nous a permis de décrire l'évolution de la croissance des enfants XLH sous traitement conventionnel mais sans GH. Ce biais d'indication se retrouve dans beaucoup d'études sur l'hormone de croissance dont il est difficile de s'affranchir puisqu'il apparaît actuellement non éthique de proposer à des enfants petits une étude sur l'hormone de croissance contre placebo.

Pour finir, dans notre groupe d'enfants traités par GH, il y avait un peu moins de la moitié qui avaient aussi été traités par aGnRH, traitement freinateur de la puberté, influençant la taille finale. Nous avons pu limiter ce biais, en réalisant l'analyse du groupe d'enfants traités par GH, retrouvant que les croissances des deux sous-groupes constitués des enfants traités par analogues ou non, ne présentaient pas de différence significative et que leur taille finale était comparable.

II. Pertinence de la question posée et critère d'évaluation

L'amélioration de la taille finale est le principal objectif d'un traitement par hormone de croissance. La littérature étant relativement pauvre en termes de bénéfice de la GH sur la taille finale des enfants XLH petits malgré un traitement conventionnel bien conduit, dans un contexte de prescription d'hormone de croissance assez large, nous avons choisi ce critère.

III. Principaux résultats et confrontation avec la littérature

Il existe actuellement peu de données dans la littérature sur la taille finale des enfants XLH traités par la GH. L'équipe de Baroncelli et al a étudié 6 enfants XLH qui ont été traités par GH, et elle a montré son effet positif sur la taille adulte (41).

L'étude menée par Rothenbuhler et al en 2017 (39), a montré que le traitement de 2 ans par GH chez 19 patients XLH, conduisait à une amélioration significative de la taille et de la vitesse de croissance chez les enfants atteints de XLH.

De plus, l'équipe de Meyerhoff et al en 2018 (40) a étudié la taille finale de 5 enfants XLH, traité par GH ayant été inclus dans un essai prospectif contrôlé, GH versus placebo. Il n'a pas été démontré d'amélioration significative de la taille finale chez ces enfants (p 0.082), probablement lié aux petits effectifs et aux doses plus faibles que dans notre centre (57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$).

Notre étude est la première qui a étudié l'effet positif de la GH, sur la taille finale d'une si grande population d'enfants XLH de petite taille, atteints de XLH.

IV. Action de la GH sur la croissance du XLH

L'effet négatif du XLH sur la croissance ne semble pas dépendre d'une anomalie de la sécrétion ou de l'action de la GH, ni de carences nutritionnelles (5). Seuls quelques rares patients atteints de XLH présentaient un défaut de sécrétion d'hormone de croissance (13,45). L'un des mécanismes d'altération de croissance osseuse chez les patients XLH réside plutôt dans les anomalies structurelles de la plaque de croissance décrites dans le modèle murin de XLH, les souris Hyp, qui limitent l'ossification endochondrale normale (46).

Ces anomalies sont dues, premièrement, à l'hypophosphatémie qui atténue la différenciation des chondrocytes et l'apoptose des chondrocytes hypertrophiques conduisant à une augmentation de la couche hypertrophique du plateau de croissance (47). Deuxièmement, le FGF23 inhibe la différenciation des chondrocytes ce qui pourrait également jouer un rôle dans le développement du retard de croissance des XLH (48,49). Ce dernier pourrait probablement expliquer l'incapacité à atteindre une croissance acceptable en utilisant uniquement le traitement conventionnel.

L'hormone de croissance exerce son effet sur le cartilage de croissance par l'action de l'IGF1 (Insulin Growth Factor 1) qui joue un rôle important dans la différenciation et la maturation des chondrocytes de la plaque de croissance. L'IGF1 stimule également l'ostéoblastogénèse et améliore la sécrétion de collagène et la minéralisation de la matrice osseuse. Dans les ostéocytes, l'IGF1 contribue à la traduction des stimuli mécaniques et à la promotion de la réponse anabolique. En outre, le système IGF interagit avec d'autres hormones, telles que l'hormone parathyroïdienne et les stéroïdes sexuels, afin d'induire l'anabolisme osseux (50).

De plus, on pense que la GH, par l'intermédiaire de l'IGF1, peut augmenter, de façon directe et indirecte, la réabsorption rénale du phosphate et donc les niveaux de phosphate sérique (1,18,27,37). En effet, les récepteurs de la GH et de l'IGF1 ont été identifiés dans le tubule rénal proximal. En conséquence, il a été démontré que l'effet positif de l'administration de GH sur le métabolisme du phosphate est probablement lié à la stimulation de la réabsorption rénale du phosphate et de l'activité de la 1 α -hydroxylase (35,36,51). Cela est confirmé par l'équipe de Seikaly et al, qui retrouve que les patients atteints de XLH pendant un traitement par GH

présentent une augmentation transitoire du phosphate sérique attribuable à une diminution transitoire de l'excrétion urinaire de phosphate (37).

V. Cadre de prescription de la GH

Actuellement, il n'existe pas de règles largement acceptées pour la prescription de la GH afin de traiter une petite taille chez les enfants atteints de XLH. Cependant, les récentes recommandations cliniques sur le diagnostic et la gestion de la XLH indiquent que la GH peut être envisagée pour les enfants XLH de petite taille si leurs taux de phosphatases alcalines (PAL) et d'hormone parathyroïdienne (PTH) sont bien contrôlés (1,19). Dans notre étude, les indications pour le traitement par GH étaient :

- une taille inférieure à -2 DS
- malgré un rachitisme bien équilibré (PAL et PTH normalisées depuis au moins une année)
- sous traitement conventionnel bien conduit.

VI. Durée de traitement de la GH

Une autre question ouverte concernant le traitement par GH est sa durée.

Dans la majorité des études, la durée de la prescription de la GH varie de 1 à 6 ans (32–34,37,45,51,52). Cependant, nous pouvons constater que l'accélération de la vitesse de croissance s'effectue pendant les deux premières années de traitement sans qu'il n'y ait eu d'autre amélioration significative de la taille après. Suite à l'arrêt de la GH, la taille en DS est restée stable jusqu'à l'obtention de la taille finale. Par conséquent, on pourrait penser que la durée du traitement par GH pourrait probablement être limitée à deux ans, au vu des contraintes de ce dernier (injection sous cutanée quotidienne pendant quelques années). Néanmoins, il a bien été démontré, notamment chez les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin non rattrapé, traités par GH, qu'il était nécessaire de poursuivre le traitement tout au long de la croissance pour entretenir les bénéfices du traitement en termes de taille et probablement pour des raisons métaboliques sur l'action directe sur la plaque de croissance, comme vues précédemment (53).

VII. Doses de GH

Les doses de traitement de GH dans notre étude étaient relativement élevées, en moyenne 77 $\mu\text{g/kg/jour}$ au début du traitement par GH et 67 $\mu\text{g/kg/jour}$ à l'arrêt, ce qui contraste avec les études précédentes où la dose moyenne de GH était d'environ de 30 à 60 $\mu\text{g/kg/j}$.

Cependant, ces études n'ont pas réussi à montrer un impact bénéfique de la GH sur l'accélération de la croissance, et les faibles doses de GH pourraient probablement expliquer leurs résultats différents (31). Cela suggère qu'en l'absence de déficit en GH, des doses de GH beaucoup plus élevées seraient nécessaires pour favoriser la croissance de ces enfants XLH.

Dans ce contexte, il est conseillé d'ajuster les doses de GH tous les 3 à 4 mois avec un objectif d'IGF1 inférieur à +2 SDS (54,55), selon les recommandations actuelles.

VIII. Croissance et puberté

En 2010, l'âge médian au début des règles était de 12,8 ans (56) et il était comparable à celui de notre population de filles non traitées par un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines. Il n'existe aucune publication dans la littérature sur la prescription d'un agoniste de l'hormone de libération de la gonadotrophine pour les enfants XLH. Il existe peu de données sur l'âge de la ménarche des patients atteints de XLH. Une seule étude, Steendijk et al., a constaté en 1992 que la ménarche était significativement retardée chez leurs patientes XLH, sans pouvoir l'expliquer (15).

IX. Burosumab

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 est à ce jour à privilégier chez les enfants atteints de formes sévères, réfractaires au traitement conventionnel ou compliquées. Ce traitement est encadré par les centres experts (20).

Les essais cliniques décrivent un effet positif du Burosumab sur la croissance des enfants atteints de XLH. Cependant, cet effet reste extrêmement limité, évalué à 0,2 DS après un an de traitement par Burosumab; de plus l'effet significatif a été observé sur l'amélioration modeste

de la vitesse de croissance et non pas sur la variation de la taille. Cette thérapeutique reste néanmoins une réelle alternative pour ces patients car il a été montré qu'elle avait un effet bénéfique sur le rachitisme dans les formes sévères (57,58).

Conclusion et perspectives

Dans cette étude rétrospective observationnelle longitudinale monocentrique, nous avons démontré que le traitement par hormone de croissance améliorait la taille finale des enfants atteints de XLH qui présentent une taille inférieure à -2 DS, malgré un traitement conventionnel optimal et un rachitisme équilibré.

L'hormone de croissance se présente donc comme une excellente alternative pour les patients atteints de XLH, qui présentent une petite taille malgré un traitement conventionnel bien conduit.

Il s'agit là de la première étude réalisée sur une si grande cohorte de patients atteint de XLH, affection rare. Néanmoins des études plus robustes (avec un plus grand nombre de patients ou multicentriques) sont nécessaires pour démontrer l'impact de l'hormone de croissance sur la taille finale des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.

Bibliographie

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* juill 2019;15(7):435-55.
2. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. *Gene Reviews.* 2017;22.
3. Francis F. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genetics.* 1995;11:130-6.
4. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Is a Counter-Regulatory Phosphaturic Hormone for Vitamin D. *JASN.* mai 2006;17(5):1305-15.
5. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández O, Fernández-Iglesias A, Alonso-Durán L, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord.* mars 2017;18(1):107-15.
6. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* juin 2008;9(2):171-80.
7. Ariceta G, Langman CB. Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr.* 16 févr 2007;166(4):303-9.
8. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* juill 2003;285(1):E1-9.
9. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatric Clinics of North America.* févr 2019;66(1):179-207.
10. Tenenhouse HS. *Nephrology Dialysis Transplantation.* :9.
11. Tenenhouse HS, Beck L. Renal Na⁺-phosphate cotransporter gene expression in X-linked Hyp and Gy mice. *Kidney International.* avr 1996;49(4):1027-32.
12. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocrine Reviews.* 1 juin 2018;39(3):274-91.
13. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2003;88(8):3591-7.

14. Cagnoli M. Spontaneous Growth and Effect of Early Therapy with Calcitriol and Phosphate in X-linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;17:119-22.

15. Steendijk R, Hauspie RC. The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets: A longitudinal study. *Eur J Pediatr*. juin 1992;151(6):422-7.

16. Stickler GunnarB, Morgenstern BruceZ. Hypophosphatemic rickets: final height and clinical symptoms in adults. *The Lancet*. oct 1989;334(8668):902-5.

17. Balsan S, Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: Influence of treatment regimen and parental height. *The Journal of Pediatrics*. mars 1990;116(3):365-71.

18. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. déc 2011;96(12):E2097-105.

19. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections*. mars 2014;3(1):R13-30.

20. Linglart A. HYPOPHOSPHATEMIES HEREDITAIRES A FGF23 ELEVE (dont hypophosphatémies liées à l'X). HAS. 2018;1-62.

21. Glorieux FH. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol and calcitriol in hypophosphatemic vitamin-D resistant rickets. *NEJM*. 1980;303(18):1023-31.

22. Kruse K, Hinkel GK, Griefahn B. Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets. *European Journal of Pediatrics*. 23 oct 1998;157(11):894-900.

23. Verge CF. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *NEJM*. 1991;325(26):1843-8.

24. Quinlan C, Guegan K, Offiah A, Neill RO, Hiorns MP, Ellard S, et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr Nephrol*. avr 2012;27(4):581-8.

25. Berndt M. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol.* 1996;45:33-41.
26. Friedman NE, Lobaugh B, Drezner MK. Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia. :6.
27. Reusz GS. Hypophosphataemic rickets. *The Lancet.* 1990;178.
28. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, Schmidt H, Bremer HJ, Mehls O, et al. Long-Term Outcome of Paediatric Patients with Hereditary Tubular Disorders. *Nephron.* 1999;83(3):250-60.
29. Jehan F, Gaucher C, Nguyen TM, Walrant-Debray O, Lahlou N, Sinding C, et al. Vitamin D Receptor Genotype in Hypophosphatemic Rickets as a Predictor of Growth and Response to Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 déc 2008;93(12):4672-82.
30. Petersen DJ, Boniface AM, Schranck FW, Rupich RC, Whyte MP. X-linked hypophosphatemic rickets: A study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy. *J Bone Miner Res.* 3 déc 2009;7(6):583-97.
31. Cameron, Sochett, Daneman, Kooh. A trial of growth hormone therapy in well-controlled hypophosphataemic rickets. *Clin Endocrinol.* mai 1999;50(5):577-82.
32. Haffner D, Nissel R, Wuhl E, Mehls O. Effects of Growth Hormone Treatment on Body Proportions and Final Height Among Small Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *PEDIATRICS.* 1 juin 2004;113(6):e593-6.
33. Yang HM, Mao M, Yang F, Wan C. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 24 janv 2005 [cité 31 mars 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004447.pub2>
34. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* avr 2013;28(4):595-603.
35. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G. Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: Effects on growth, mineral metabolism, and bone density. *The Journal of Pediatrics.* sept 1995;127(3):395-402.
36. Hammerman MR. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in kidney. :12.
37. 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):879-84.

38. Rothenbühler A, Piquard C, Gueorguieva I, Lahlou N, Linglart A, Bougnères P. Near Normalization of Adult Height and Body Proportions by Growth Hormone in Pycnodysostosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2010;95(6):2827-31.
39. Rothenbuhler A, Esterle L, Gueorguieva I, Salles J-P, Mignot B, Colle M, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Growth Hormone & IGF Research*. oct 2017;36:11-5.
40. on Behalf of the Hypophosphatemic Rickets Study Group of the “Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie” and “Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie”, Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, Wühl E, Marx M, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. mars 2018;33(3):447-56.
41. 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. *The Journal of Pediatrics*. févr 2001;138(2):236-43.
42. The WHO. The WHO child growth standards. Available at <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
43. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol*. déc 2015;2015(1):1.
44. Wu D, Chen R, Chen S, Liu G, Chen L, Yang Y, et al. Final adult height of children with idiopathic short stature: a multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty. *BMC Pediatr*. déc 2020;20(1):138.
45. Schutt S, Schumacher M, Holterhus P, Felgenhauer S, Hiort O. Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 1 oct 2003;317-21.
46. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández-Frías O, Fernández-Iglesias Á, Hermida-Prado F, et al. Marked alterations in the structure, dynamics and maturation of growth plate likely explain growth retardation and bone deformities of young Hyp mice. *Bone*. nov 2018;116:187-95.
47. Liu ES, Zalutskaya A, Chae BT, Zhu ED, Gori F, Demay MB. Phosphate Interacts With PTHrP to Regulate Endochondral Bone Formation. *Endocrinology*. 1 oct 2014;155(10):3750-6.

48. Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, et al. FGF23 Suppresses Chondrocyte Proliferation in the Presence of Soluble α -Klotho both *in Vitro* and *in Vivo*. *J Biol Chem*. 25 janv 2013;288(4):2414-27.
49. Raimann A, Ertl DA, Helmreich M, Sagmeister S, Egerbacher M, Haeusler G. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho Are Present in the Growth Plate. *Connective Tissue Research*. avr 2013;54(2):108-17.
50. Yakar S. Insulin-like growth factors: actions 1 on the skeleton. *Journal of Molecular Endocrinology*. 6 avr 2018;17-0298.
51. Mäkitie O, Toiviainen-Salo S, Marttinen E, Kaitila I, Sochett E, Sipilä I. Metabolic Control and Growth during Exclusive Growth Hormone Treatment in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Horm Res Paediatr*. 2008;69(4):212-20.
52. Reusz GS, Miltényi G, Stubnya G, Szabó A, Horváth C, Byrd DJ, et al. X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatric Nephrology*. 17 sept 1997;11(5):573-7.
53. Labarta, José I. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 28 juill 2020;923-932.
54. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard A-M, Rosenfeld RG, et al. Variable Degree of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor (IGF) Sensitivity in Children with Idiopathic Short Stature Compared with GH-Deficient Patients: Evidence from an IGF-Based Dosing Study of Short Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2010;95(5):2089-98.
55. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard A-M, Rosenfeld RG. Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2007;92(7):2480-6.
56. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juin 2010;38(6):385-7.
57. Thomas O Carpenter. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 24 mai 2018;1987-98.

58. Martín Ramos S, Gil-Calvo M, Roldán V, Castellano Martínez A, Santos F. Positive Response to One-Year Treatment With Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *Front Pediatr.* 18 févr 2020;8:48.

Annexe 1 : Fonctionnement de l'excrétion tubulaire du phosphate

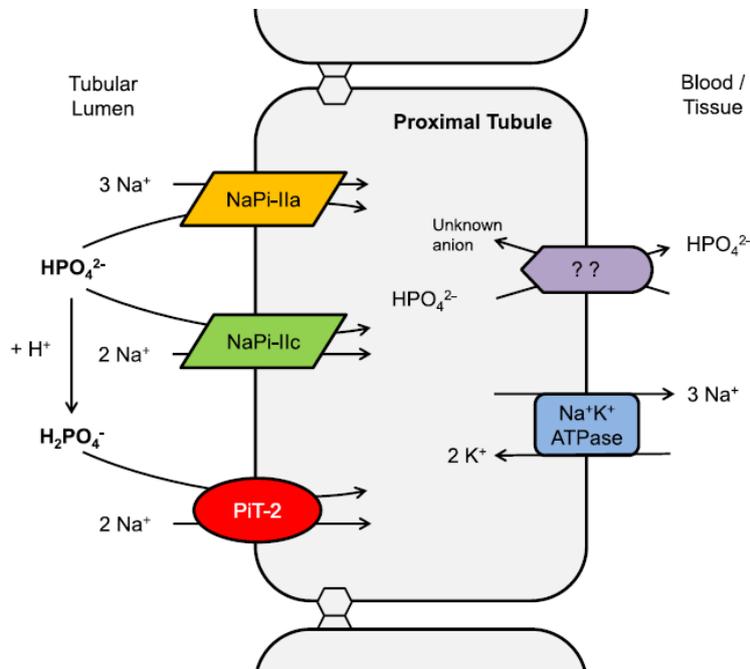


Fig. 2. Schematic drawing of proximal tubular phosphate transport. Three apical (luminal) cotransporters mediate phosphate reabsorption. They differ with respect to valence of PO₄, stoichiometry of Na⁺ and PO₄, electrogenicity, and pH gating. The affinities of NaPi-IIa, NaPi-IIc and PiT-2 are approximately 300 to 2000-fold higher for PO₄ than for Na⁺. PO₄ leaves the proximal tubular epithelial cell via a postulated electrogenic PO₄ anion exchanger. Acidosis leads to the addition of a hydrogen ion to divalent PO₄ and inhibition (direct pH gating) of Na⁺-coupled PO₄ transport by type II cotransporters (Na-IIa and Na-IIc). (Adapted from Curthoys NP, Moe OW. Proximal tubule function and response to acidosis. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(9):1627–38.)

Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatric Clinics of North America*. févr 2019;66(1):179-207.

Annexe 2 : FGF23, mécanisme d'action, forme active

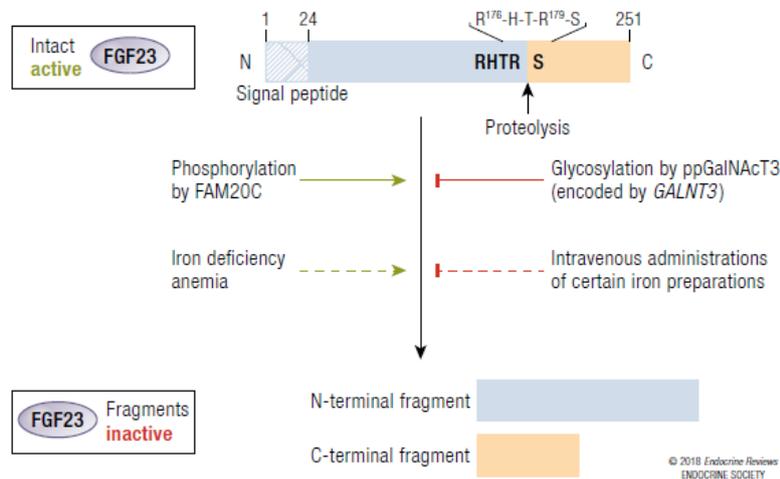


Figure 2. Structure of FGF23 and its posttranslational modification. A signal peptide composed of 24 amino acids present at the N-terminus of FGF23 protein is cleaved before secretion from osteocytes/osteoblasts. Subtilisin-like proprotein convertases cleave the active intact FGF23 between Arg179 and Ser180 to generate inactive fragments. O-linked glycosylation at Thr178 by ppGalNAcT3 prevents and phosphorylation at Ser180 by FAM20C enhances proteolytic cleavage of intact FGF23. Iron deficiency anemia and intravenous administration of certain iron preparations seem to regulate FGF23 proteolysis, although the precise mechanism is unknown. C, C-terminal; H, histidine; N, N-terminal; R, arginine; S, serine; T, threonine.

Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. juill 2019;15(7):435-55.

Annexe 3 : Doses recommandées du traitement conventionnel selon l'âge

PERIODE	PHOSPHATE ORAL	ANALOGUE DE LA VITAMINE D (ALFACALCIDOL**)
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.

*Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X). HAS.
PNDS 2018;1-62.*

Annexe 4 : Surveillance clinique, biologique et radiologique des enfants atteints de XLH

	AVANT 5 ANS	APRES 5 ANS
CLINIQUE		
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		✓
BIOLOGIE		
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) ₂ vitamine D	✓	✓
PTH	✓	✓
PAL	✓	✓
FGF23	✓	✓
IMAGERIE		
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

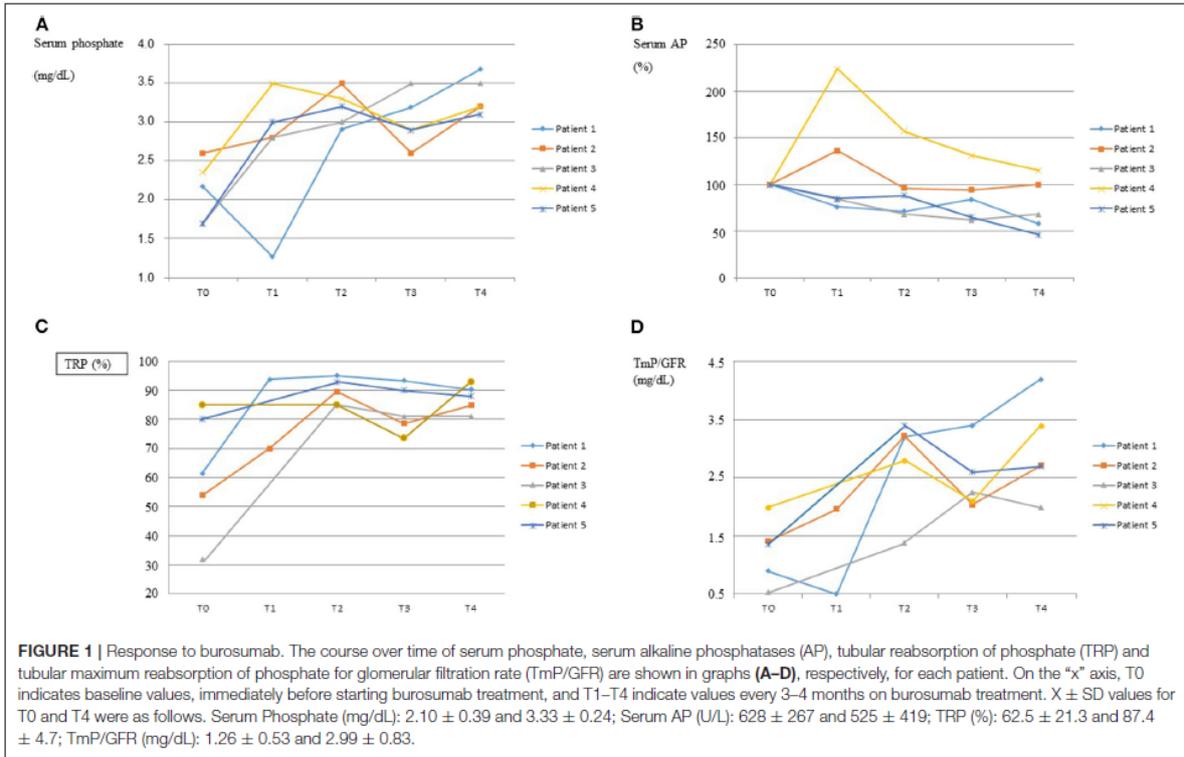
** Si l'âge de l'enfant le permet sans sédation

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

Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X). HAS.

PNDS 2018;1-62.

Annexe 5 : Evolution des paramètre cliniques et biologiques chez 6 patients traités par Burosumab



Martín Ramos S, Gil-Calvo M, Roldán V, Castellano Martínez A, Santos F. Positive Response to One-Year Treatment With Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia. Front Pediatr. 18 févr 2020;8:48.

Annexe 6 : Prise en charge d'une hypophosphatémie chez l'enfant ayant un rachitisme

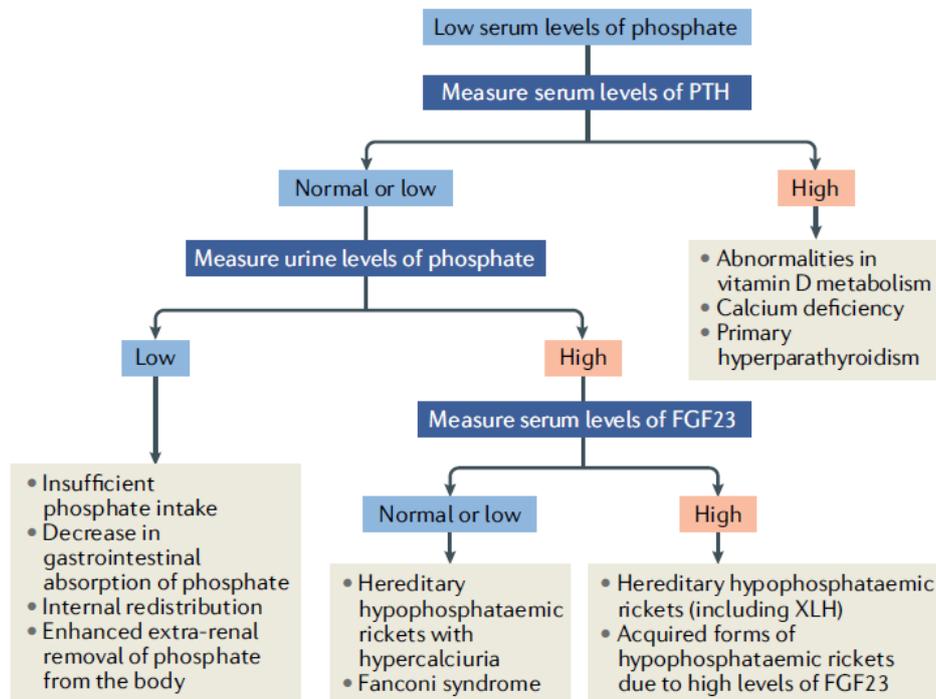


Fig. 3 | **Algorithm for the evaluation of a child with rickets presenting with hypophosphataemia.** The differential diagnoses are based on the mechanisms leading to hypophosphataemia — namely, high parathyroid hormone (PTH) activity, inadequate phosphate absorption from the gut or renal phosphate wasting. The latter may be due to either primary tubular defects or high levels of circulating fibroblast growth factor 23 (FGF23). Further details of individual entities can be found in TABLE 2. XLH, X-linked hypophosphataemia. Adapted with permission from REF.⁵⁷, Springer Nature Limited (this material is excluded from the CC-BY-4.0 license).

Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. juill 2019;15(7):435-55.

Growth hormone treatment improves final height in patients affected by X-linked hypophosphatemia

Background/aim : 25 to 40% of children with well-controlled X-linked hypophosphatemia (XLH) show linear growth failure, despite the optimal conventional treatment (oral phosphate supplementation and active forms of vitamin D). In this case, their final height reaching to -2 SDS. Recombinant human growth hormone (rhGH) may be an adjuvant treatment of the growth retardation in these patients. Therefore, the main objective of this study was to study the final height in children affected with XLH who were previously treated with rhGH.

Methods : In a retrospective longitudinal observational monocentric analysis we studied 2 cohorts of children affected with XLH : a cohort treated with rhGH for short stature (-2 SDS and a cohort not treated with rhGH. We collected the auxological parameters at birth, at XLH diagnosis, at start of rhGH treatment (at 9.8 years for the cohort non treated with rhGH), after two years of rhGH treatment (at 11.9 years), at the end of rhGH treatment (at 14.2 years) and at the last visit.

Results : 63 patients were included in the final analysis : 34 patients in the cohort treated with rhGH and 29 patients in the cohort non treated with rhGH. For the first group, rhGH treatment was started when their height was below -2 SD (on average -2.4 ± 0.9 SDS), despite the optimal conventional treatment. The rhGH treatment lasted for 4.4 ± 2.9 years and the doses of rhGH were 77.4 ± 14.5 and 66.8 ± 20.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ at the start and the discontinuation of treatment, respectively. After 2 years of rhGH treatment their average height significantly increased from -2.4 ± 0.9 to -1.5 ± 0.7 SDS ($p<0.001$). The global height increment during rhGH treatment was 1.2 ± 0.7 SDS. The final height in the children treated with rhGH was -1.3 ± 0.9 SDS which was comparable to the final height of the children non treated with rhGH (-1.2 ± 1.1 , $p=0.7$).

Conclusion : The treatment with rhGH significantly increases the final height in children affected with XLH who manifest short stature despite an optimal conventional treatment. The most significant height gain is obtained during the first 2 years of treatment and is sustained till the achievement of the final height, despite the rhGH treatment interruption. Therefore, rhGH appears to be an excellent alternative treatment of a short stature in the setting of XLH.

Keywords (english) : X-linked hypophosphatemia, rickets, fibroblast growth factor 23, recombinant human growth hormone, final height.

L'hormone de croissance améliore la taille finale des enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X

Contexte/objectif : 25 à 40 % des enfants présentant une hypophosphatémie liée à l'X (XLH) bien contrôlée présentent un retard de croissance, malgré un traitement conventionnel optimal (supplémentation orale en phosphate et formes actives de vitamine D). Leur taille finale est inférieure à -2 DS. L'hormone de croissance (GH) peut être un traitement adjuvant du retard de croissance chez ces patients. L'objectif de cette étude était d'étudier la taille finale chez les enfants atteints de XLH après avoir été traités par GH.

Méthodes : Analyse observationnelle longitudinale rétrospective monocentrique, étude de 2 cohortes d'enfants atteints de XLH : une cohorte traitée par GH suite à leur petite taille (-2 DS) et une cohorte non traitée par GH. Nous avons recueilli les paramètres auxologiques à la naissance, au moment du diagnostic du XLH, au début du traitement par GH (à 9,8 ans pour la cohorte non traitée), après deux ans de traitement par GH (à 11,9 ans), à la fin du traitement par GH (à 14,2 ans) et lors de la dernière visite. **Résultats :** 63 ont été inclus dans l'analyse finale : 34 patients de la cohorte traitée par GH et 29 patients de la cohorte non traitée par GH. Pour le premier groupe, la taille au début du traitement par GH était de $-2,4 \pm 0,9$ DS, malgré le traitement conventionnel optimal. Le traitement par GH a duré $4,4 \pm 2,9$ ans et les doses de GH étaient respectivement de $77,4 \pm 14,5$ et $66,8 \pm 20,5$ $\mu\text{g/kg/jour}$ au début et à l'arrêt du traitement. Après 2 ans de traitement par GH, leur taille moyenne a augmenté de manière significative (de $-2,4 \pm 0,9$ à $-1,5 \pm 0,7$ DS ($p < 0,001$)). L'augmentation globale de la taille pendant le traitement par GH a été de $1,2 \pm 0,7$ DS. La taille finale chez les enfants traités par GH était de $-1,3 \pm 0,9$ DS, ce qui était comparable à la taille finale des enfants non traités par GH ($-1,2 \pm 1,1$ DS, $p = 0,7$). **Conclusion :** le traitement par GH augmente significativement la taille finale chez les enfants atteints de XLH qui présentent une petite taille malgré un traitement conventionnel optimal. Le gain de taille le plus significatif est obtenu pendant les 2 premières années de traitement et se maintient jusqu'à l'obtention de la taille finale. L'hormone de croissance apparaît donc comme une excellente alternative au traitement de la petite taille chez les enfants atteints de XLH.

Mots clés (français) : Hypophosphatémie liée à l'X, rachitisme, facteur de croissance des fibroblastes 23, hormone de croissance, taille finale.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06