

XLH : GUIDE DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ADULTE

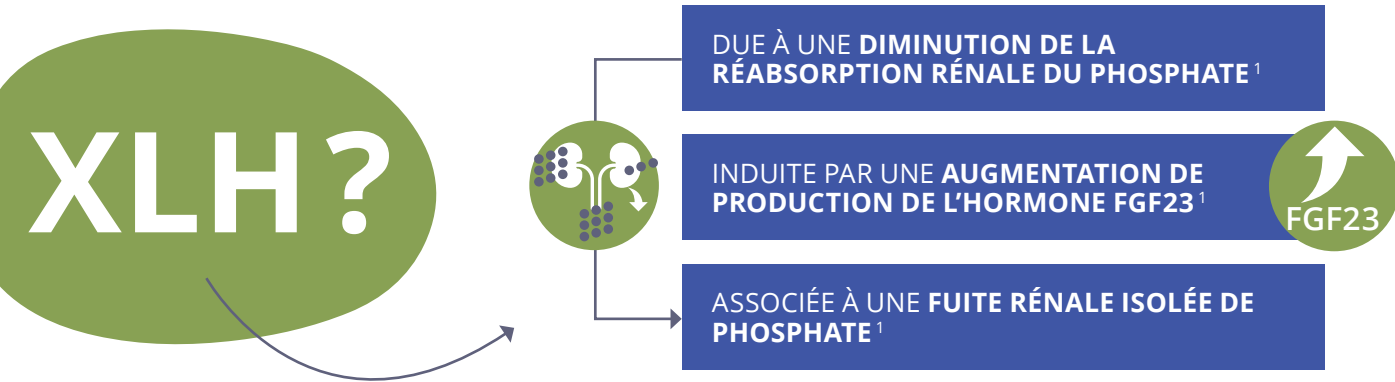


“Je suis trop jeune pour
me sentir déjà si vieux”

**L'hypophosphatémie liée à l'X,
ou XLH, est une pathologie
multi-systémique rare,
héréditaire et évolutive ^{1,2}**

C'est aussi la forme la plus fréquente
de rachitisme d'origine génétique ²

L'XLH EST CARACTÉRISÉE PAR UNE HYPOPHOSPHATÉMIE CHRONIQUE



Longtemps il a été estimé que les adultes n'avaient pas de manifestation clinique.

Aujourd'hui, il apparaît évident que, même bien traités pendant l'enfance, les patients adultes peuvent présenter une **symptomatologie rhumatologique handicapante** à partir de leur 3^{ème} décennie et donc une **altération de leur qualité de vie**¹

QUELQUES CHIFFRES

La prévalence de l'XLH est estimée entre 1/20 000 et 1/60 000 individus.³

En France, on estime qu'environ 600* enfants âgés de 1 an et plus et adolescents < 18 ans et 1 900** adultes seraient atteints d'XLH.

XLH : X-Linked Hypophosphatemia ; FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23 ; * Extrapolation à la population française d'enfants âgés d'un an et plus et d'adolescents (<19 ans) soit environ 15,5 millions (données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2023, accessibles via le site internet : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474> , consulté le 12/04/2024) ; ** Selon avis d'experts impliqués dans la prise en charge de l'XLH.

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



SIGNES AUDITIFS

rapportés chez les adultes XLH ^{1,4}

Plus de
45%

ont des **acouphènes**

Plus de
30%

connaissent **une perte brutale ou baisse progressive de l'audition**



SIGNES DENTAIRES

rapportés chez les adultes XLH ^{1,4}

Plus de
80%

ont des **abcès dentaires**

Plus de
30%

ont des antécédents de **chirurgie endodontique**

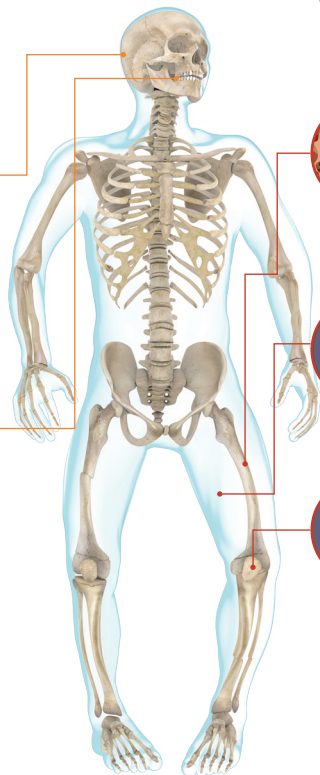


COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES

rapportés chez les adultes XLH ^{4,6-7}

Plus de
25%

présentent une **hyperparathyroïdie**
Risque de **surpoids ou d'obésité**
Risque accru d'atteintes cardiovasculaires



ATTEINTES MUSCULO-SQUELETTIQUES

rapportées chez les adultes XLH ^{1,4}

Plus de
85%

ont une **petite taille**

Plus de
75%

ont des **déformations des membres inférieurs** (tibia/péroné)

Plus de
60%

ont des **douleurs musculaires**

Plus de
95%

ont des **douleurs osseuses et articulaires**

Plus de
90%

ont de la **raideur**

Plus de
50%

ont de l'**arthrose précoce**

Plus de
40%

ont des antécédents de **fractures et pseudofractures**

CHEZ L'ADULTE, LES SIGNES RADIOLOGIQUES SONT :¹

- Une ostéomalacie, des fractures, des fissures et/ou des pseudo-fractures plus fréquemment aux fémurs et aux tibias
- Des signes d'arthrose avec des ostéophytes, des ossifications/calcifcations et des ossifications des enthèses (enthésiopathies)
- Sur le panoramique dentaire des chambres pulpaire larges, des dents dévitalisées, des alvéolises généralisées et/ou des lacunes osseuses étendues à plusieurs dents



Les signes d'appel rhumatologiques font généralement réaliser des radiographies qui seront de préférence effectuées avec un système de faible irradiation de type radiographies basse dose (système EOS par exemple)¹



a

Arthrose du genou chez une femme de 28 ans présentant des déformations osseuses persistantes après l'adolescence⁵



b

Conséquences du rachitisme et de l'ostéomalacie chez une femme de 30 ans. La déminéralisation osseuse et l'arthrose précoce sont ici visibles. Les flèches indiquent les fractures par insuffisance osseuse⁵



c

Orthopantomogramme d'un patient XLH de 30 ans. On note les multiples dents absentes et les lésions endodontiques⁵

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

3

ANALYSER LES MARQUEURS BIOLOGIQUES

Chez l'adulte, la confirmation diagnostique peut-être faite devant l'association des paramètres biologiques ci-dessous :^{1,6}

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

↓ : bas, ↑ : élevé, → : normal

Valeurs de référence de la
phosphatémie pour les adultes¹:

0,8 - 1,5 mmol/l



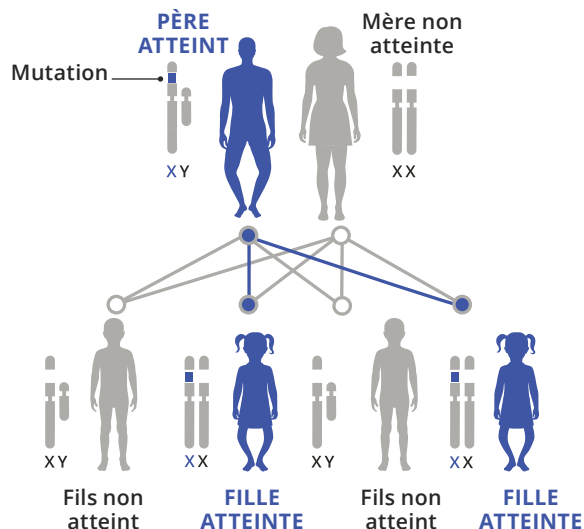
Dans tous les cas,
**une hypophosphatémie
chronique associée à une fuite rénale
isolée de phosphate** doit faire évoquer
le diagnostic d'hypophosphatémie
héréditaire à FGF23 élevé dont l'XLH
est la forme la plus fréquente¹

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

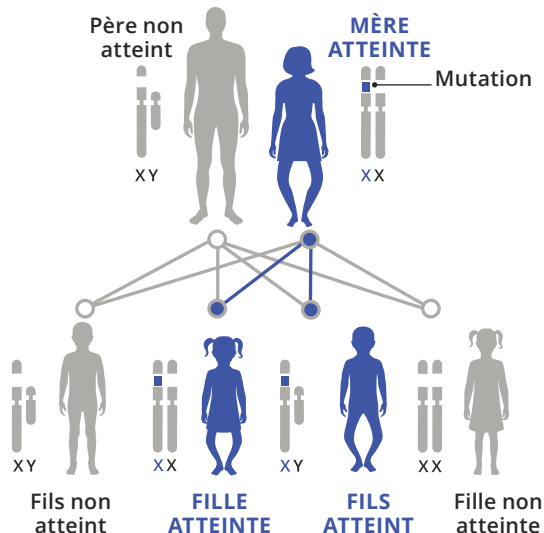
4

PENSER À L'ANALYSE GÉNÉTIQUE

L'hypophosphatémie liée à l'X est une pathologie héréditaire à mode de transmission dominant lié au chromosome X^{2,7}
 Environ 85 – 90% des formes familiales de rachitismes hypophosphatémiques sont dues à des mutations du gène PHEX²



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



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

PHEX : phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked (homologue d'endopeptidase régulant le phosphate lié à l'X). Figure adaptée à partir de l'US National Library of Medicine : https://medlineplus.gov/images/PX000095_PRESENTATION.jpeg ; site interne consulté le 12/04/2024.

EN RÉSUMÉ, SUSPECTER UN XLH CHEZ L'ADULTE DEVANT LES SIGNES ÉVOCATEURS SUIVANTS ¹ :

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

1

CLINIQUES

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

2

RADIOLOGIQUES

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

3

BIOLOGIE

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

4

LE DIAGNOSTIC PEUT ÊTRE CONFIRMÉ PAR LA GÉNÉTIQUE

- ☐ Mutation hétérozygote du gène *PHEX*.
Près de 80 % des patients ont une mutation du gène *PHEX* identifiée ¹

XLH ET QUALITÉ DE VIE



Les manifestations cliniques de l'XLH altèrent les fonctions physiques des adultes et impactent leur qualité de vie^{4,8}

Physique



- Les adultes atteints d'XLH peuvent être dépistés devant des douleurs osseuses et articulaires chroniques, une raideur et de la fatigue¹
- Ils présentent généralement une fonction physique altérée avec une diminution de la mobilité⁴

Psychologique



- Les parents adultes déclarent que les douleurs ressenties impactent leur capacité à prendre soin de leurs enfants et affectent également la qualité de leur sommeil et donc leur humeur⁸
- L'XLH étant une maladie évolutive, de nombreuses personnes s'interrogent sur l'avenir et craignent une détérioration de leur état en vieillissant⁸
- Il existe un sentiment de culpabilité chez les futurs parents à l'idée de transmettre la mutation génétique à leurs enfants⁸

Financier



- Le coût des chirurgies, des rendez-vous, des soins dentaires, des traitements et de la prise en charge psychologique peuvent être importants au cours d'une vie⁹⁻¹⁰

Social

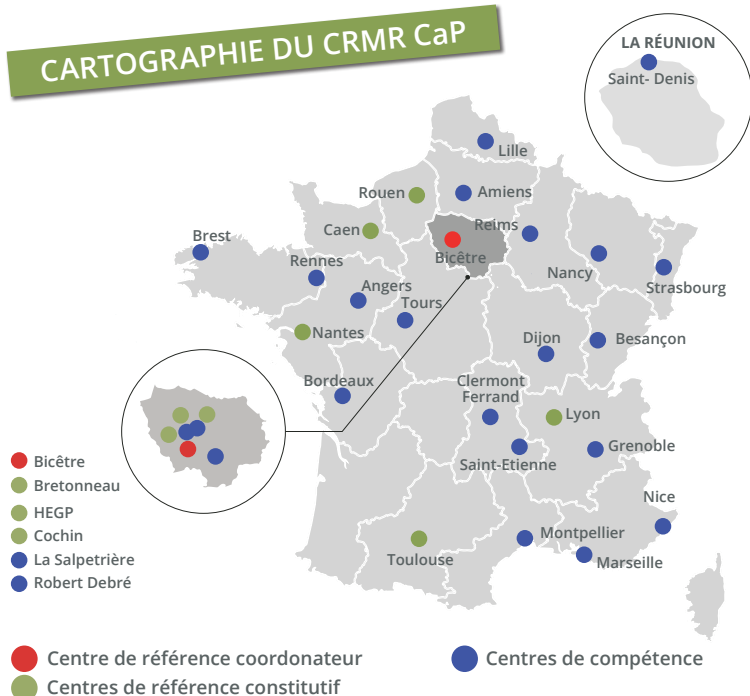


- La douleur, la raideur et la fatigue contribuent à une diminution de la capacité de travailler et de sociabilisation⁸



CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RARES DU MÉTABOLISME DU CALCIUM ET DU PHOSPHATE

CARTOGRAPHIE DU CRMR CaP



SITE COORDONNATEUR :

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

SITES CONSTITUTIFS :

Pr. Karine Briot (rhumatologie adulte) - Hôpital Cochin, Paris
Pr. Pascal Houillier (investigations fonctionnelles) - HEGP, Paris
Pr. Justine Bacchetta (néphrologie pédiatrique) - Lyon
Pr. Thomas Edouard (endocrinologie pédiatrique) - Toulouse
Pr. Catherine Chaussain (odontologie) - Hôpital Bretonneau, Paris
Dr Nicolas Gruchy (biologie médicale) - CHU Caen Normandie
Dr Mireille Castanet (endocrinologie pédiatrique) - CHU Rouen
Dr Lucile Figueres (néphrologie pédiatrique) - CHU Nantes Hôtel Dieu

Pour une information complète,
consultez l'organigramme du
CRMR CaP en flashant le QR Code ou
sur leur site internet : <https://www.filiere-oscar.fr/annuaire/29466/13543-hypophosphatemie-liee-a-l-x-xlh.htm>



La coordination des activités des centres experts dans la prise en charge de l'XLH est principalement assurée à l'échelle nationale par la filière de santé maladies rares **OSCAR**. L'association de patients "RVRH-XLH" joue un rôle clé dans la prise en charge de ces patients, en lien avec les centres experts.



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



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) . Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X). Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. Mars 2018.
2. Lambert AS, *et al.* L'hypophosphatémie liée à l'X : prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2019, 86(1):55-63.
3. Trombetti A. *et al.* Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. (2022) 19:27:06
4. Skrinar A, *et al.* The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1321-13345.
5. Linglart A, *et al.* *Endocr Connect* 2014;3:R13-R30.
6. Haffner D, *et al.* Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X- linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Nephrology* 2019;15:435-445.
7. Ruppe M, *et al.* X-Linked Hypophosphatemia. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): NCBI Bookshelf; 2017.
8. Luo SH, *et al.* Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Qual Life Res*. 2020;29:1883-1893.
9. Ferizovic N, *et al.* Exploring the Burden of X-Linked Hypophosphataemia: An Opportunistic Qualitative Study of Patient Statements Generated During a Technology Appraisal. *Adv Ther*. 2020;37:770-784.
10. Seefried L, *et al.* Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2021;32:7-22.

La personne exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection pour la promotion du médicament au sein du Laboratoire **KYOWA KIRIN PHARMA** ou son sous-traitant pour la promotion du médicament est à la disposition du professionnel de santé pour lui présenter les règles de déontologie formalisées par l'entreprise et répondre à d'éventuelles questions. Dans sa Politique Qualité en vigueur, **KYOWA KIRIN PHARMA** s'engage pleinement à respecter les principes énoncés dans la Charte de l'Information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments (du 15 octobre 2014) et à se conformer aux exigences du référentiel de certification correspondant édicté par la HAS (mars 2017).

Conformément aux dispositions établies, nous vous invitons à faire part de votre appréciation sur l'entretien que vous avez eu avec le délégué, notamment en termes de qualité scientifique et d'objectivité des informations délivrées, ainsi que sur l'organisation et la fréquence des visites, auprès du Pharmacien Responsable du laboratoire par mail : pharmaceutique-fr@kyowakirin.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par **Kyowa Kirin Pharma SAS** - Tour Aurore, 18-19 place des Reflets, 92400 Courbevoie à des fins de prospection, promotion, de gestion des échanges promotionnels et scientifiques, de communication, de gestion des invitations à des manifestations, de participation à des enquêtes ou études de marché, de gestion de vos observations relatives à la qualité de l'information, d'amélioration continue de l'activité de prospection et d'information promotionnelle dans le respect de [la Charte et du Référentiel de certification](#) de l'activité d'information promotionnelle.

Vous pouvez accéder à vos données, demander leur rectification ou leur effacement, ainsi que la limitation du traitement. Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et/ou demander à être retiré de notre liste de diffusion à tout moment et sans avoir à vous justifier.

Pour exercer vos droits, en particulier pour vous opposer au traitement de vos données et ne plus recevoir de communications de notre part, veuillez contacter le DPO de Kyowa Kirin : KKIDPOoffice@kyowakirin.com.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, consulter : <https://international.kyowakirin.com/fr/>.

XLH : GUIDE DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ADULTE



Pour plus d'information sur l'XLH
chez l'adulte, consultez notre site internet :



www.kyowakirinhub.com/fr-fr

KYOWA KIRIN

KYOWA KIRIN PHARMA SAS
Tour Aurore
18-19 place des Reflets
92400 Courbevoie

Tel : +33 (0) 1 55 39 14 30
contactfrance@kyowakirin.com