

Hypophosphatémie d'origine génétique : une cause d'ostéomalacie à ne pas méconnaître !

Hypophosphatemia of genetic origin: a cause of osteomalacia not to be missed!

Fella Hanni, Ryma Benaziez, Farida Mechid, El Hadi Ali, Sarah Beggar, Narimane Saidi, Ourdia Cheikh, Chafia Dahou-Makhloufi

Service de rhumatologie, CHU Mohamed Lamine Debaghine (ex BAB EL OUED), Alger - Algérie

Correspondance à :

Fella HANNI

hannifella@hotmail.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSr.2015.2224>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

L'ostéomalacie est une ostéopathie diffuse qui entraîne une fragilité osseuse excessive. Elle représente chez l'adulte l'équivalent du rachitisme de l'enfant dont elle partage les causes. L'ostéomalacie résulte le plus souvent d'une carence en vitamine D. Moins souvent, elle est liée à une fuite rénale de phosphates, pouvant être héréditaire, acquise ou induite par une tumeur. La plus fréquente des ostéomalaciques d'origine génétique est représentée par l'hypophosphatémie liée à l'X, évoquée dans la petite enfance devant un rachitisme hypophosphatémique à caractère familial, associé à un retard de croissance et des incurvations des membres. Les enfants atteints présentent des abcès dentaires fréquents et perdent leur dentition prématurément. A l'âge adulte surviennent des enthésopathies et des arthropathies dégénératives. Le traitement de cette ostéomalacie repose sur un apport de phosphore par voie orale associé à un dérivé α hydroxylé de la vitamine D, surtout le 1,25 dihydroxyvitamine D, sous surveillance stricte du bilan phosphocalcique en raison du risque d'hyper-parathyroïdie. Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 32 ans, aux antécédents de fractures multiples, présentant des douleurs osseuses et des troubles de la marche évoluant depuis la petite enfance. L'examen clinique montre une petite taille, des incurvations des membres, et une édentation complète. Le bilan phosphocalcique est en faveur d'une ostéomalacie hypophosphatémique, et les radiographies du squelette montrent une hypertransparence osseuse, des fissures, des enthésopathies et une coxarthrose bilatérale. La patiente a été améliorée par un traitement associant phosphore et alfacalcidol. Le diagnostic d'hypophosphatémie liée à l'X a été retenu devant un tableau clinico-biologique et radiologique évocateur, avec notion de cas familial.

Mots clés : ostéomalacie, rachitisme, hypophosphatémie, PHEX, FGF23.

ABSTRACT

Osteomalacia is a diffuse bone disease that severely weakens the bone. It is the equivalent in adults of rickets in children, sharing the same causes. Osteomalacia often results from the lack of vitamin D. Less often, it may be due to excessive renal leakage, which can be hereditary or induced by tumors. The most prevalent genetic osteomalacia is represented by X-linked hypophosphatemia, which is suspected in the presence of familial rickets with hypophosphatemia, associated with growth delay and curved limbs. Involved children have recurrent dental abscesses and suffer from premature teeth loss. During adulthood, the clinical picture is completed with enthesopathy and degenerative joint changes. Management of this type osteomalacia consists of oral phosphor supplementation combined with an α hydroxylated vitamin D, mainly the 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol), with a strict screening of the calcium and phosphor levels because of the risk of hyperparathyroidism. We report here the case of a 32-year-old girl with a history of multiple fractures, presenting with walking difficulties and bone pain, since childhood. Physical examination has shown a short stature, curved legs and complete tooth loss. Lab studies found signs in favor of hypophosphoric osteomalacia and radiographs showed bone hypertransparency, multiple bone cracks, enthesiopathies and bilateral hip osteoarthritis. The patient was improved with an association of phosphor and alfacalcidol. The diagnosis of an X-linked hypophosphatemia was established according to the clinical and lab presentation as well as the family history.

Keywords: osteomalacia, rickets, hypophosphatemia, PHEX, FGF23.

نقص فوسفات الدم الوراثي: سبب لين العظام لا يجب اغفاله

الملخص:

لين العظام هو داء يؤدي إلى هشاشة العظام المفرطة، مع الشقوق والكسور وتشوهات العظام. وهو عند الكبار يعادل الكساح عند الأطفال الذي يشترك معه في المسببات. هذا المرض هو في معظم الأحيان نتيجة لاضطراب أيض الفيتامين د، خصوصاً نقص الفيتامين د، وهو السبب الأكثر شيوعاً. في بعض الأحيان يرتبط بالتسرب الكلوي للفوسفات الذي يمكن أن يكون موروث، مكتسب أو ناجم عن ورم سرطاني. لين العظام الوراثي الأكثر شيوعاً يتمثل في نقص فوسفات الدم المرتبط بالصبغي X، مرض وراثي جسمي مهيمن يتعلّق بتعطيل الجين PHEX الواقع على الصبغي X، الذي يتمثل دوره في وقف نشاط عامل نمو الخلايا الليفية FGF23. ويشتهر في التشخيص في مرحلة الطفولة أمام كساح بنقص الفوسفات الأسري، مرتبط مع تأخر النمو وتقرّس الأطراف. الأطفال المصابين لديهم خراجات الأسنان بشكل متكرر وفقدان الأسنان قبل الأوان. في مرحلة البلوغ تحدث اعتلال مرتكز العظم والتهاب المفاصل التنكسية. نقص فوسفات الدم هو ثانوي لانخفاض استيعاب الفوسفات من النبيبات الكلوية نتيجة الإفراط في عامل نمو الخلايا الليفية FGF23. يعتمد العلاج على تناول الفوسفور عن طريق الفم المرتبط بفيتامين د (OH) 1,25، تحت مراقبة صارمة لنسبة الكالسيوم والفوسفات بسبب مخاطر إفراط الجندرية. نسر ذلك حالة لين العظام بنقص فوسفات الدم لدى مريضة تبلغ من العمر 32 عاماً الملاحظات السريرية، البيولوجية والتصوير الشعاعي توحى كلها بنقص فوسفات الدم المرتبط بالصبغي X.

كلمات البحث: لين العظام، الكساح، نقص فوسفات الدم، تعطيل الجين PHEX، عامل نمو الخلايا الليفية 23.

Pour citer l'article :

Hanni F, Benaziez R, Mechid F, et al. Hypophosphatémie d'origine génétique : une origine à ne pas méconnaître. *Batna J Med Sci* 2015;2(2):203-207. <https://doi.org/10.48087/BJMSr.2015.2224>

INTRODUCTION

L'ostéomalacie (OM), équivalent du rachitisme chez l'enfant, est une ostéopathie diffuse, caractérisée par une fragilité osseuse excessive entraînant des fissures et des déformations osseuses caractéristiques [1,2]. En dehors de l'hypovitaminose D, l'OM peut être secondaire à une fuite excessive de phosphates, réalisant une OM hypophosphatémique, pouvant être héréditaire ou acquise, parfois induite par une tumeur. L'hypophosphatémie liée à l'X est une affection à transmission autosomique dominante donnant un trouble de la réabsorption tubulaire de phosphates [3]. Elle se manifeste dès l'enfance par un rachitisme associé à des déformations des membres et du rachis, et un retard statural. Sur le plan biologique elle se caractérise par une hypophosphatémie par diminution du taux de réabsorption du phosphore, et une augmentation de FGF23 plasmatique. Cette affection, qui représente l'étiologie la plus fréquente des hypophosphatémies par perte rénale d'origine génétique, est liée à une inactivation d'un gène PHEX, localisé sur le chromosome X [3]. L'ostéomalacie dans ce cas résiste à la vitamine D sous toutes ses formes mais se corrige par un apport de phosphate. Nous rapportons une observation d'OM d'origine génétique évoquant une hypophosphatémie liée à l'X. Nous discuterons ainsi les mécanismes pathogéniques et les modalités thérapeutiques.

OBSERVATION

Melle B. L., âgée de 32 ans, nous a été adressée pour douleurs osseuses et troubles de la marche. Le diagnostic de rachitisme hypophosphatémique avait été retenu dans la petite enfance devant un retard staturo-pondéral avec retard de l'acquisition de la marche. Un traitement par 25 hydroxycholecalciférol (calcifédiol gouttes), calcium et phosphore a été prescrit mais pris de façon discontinue. Une maladie coeliaque a été également diagnostiquée à l'âge de 9 ans, et la patiente suit un régime sans gluten à ce jour. Par ailleurs, elle a présenté une perte précoce de toutes ses dents, ainsi que de multiples fractures spontanées. Les ménarches sont apparues à l'âge de 15 ans, avec des cycles menstruels réguliers. Il n'y pas de notion de consanguinité, et la patiente est la 4^{ème} d'une fratrie de 5 enfants. Il n'y a pas de cas similaires dans la fratrie, mais le même tableau aurait été présentée par la grand-mère paternelle décédée.

L'examen clinique note une petite taille à 126 cm et un poids de 40 kg. Il n'existe pas de dysmorphie faciale. L'examen de la cavité buccale note une édentation complète, avec port d'un appareil dentaire. L'examen ostéo-articulaire note une scoliose dorsale à convexité gauche, une hyperlordose lombaire, et une bascule du bassin à droite. Les membres sont courts et incurvés, avec un *genu valgum* à droite et un *genu varum* à gauche (figure 1). La station debout et la marche se font à l'aide d'un appui, l'appui monopodal est impossible à gauche du fait d'une douleur en regard du fémur homolatéral. On note une douleur lors de la flexion des hanches avec une limitation des rotations internes. Le signe du tabouret est positif. L'examen endocrinien ne décèle pas de signes cliniques évoquant une endocrinopathie. Les caractères sexuels secondaires sont présents.

Le bilan biologique objective une VS à 8 mm/1^{ère} heure, un hémogramme avec des leucocytes à 5300/mm³, hémoglobine à 13,4 g/dl, VGM à 89μ³, plaquettes à 158.000/mm³, glycémie à 0,99 g/l, créatinine à 5,5mg/l, clairance à 126,68ml/minute



Figure 1 : membres courts et incurvés.

(normale), une calcémie normale à plusieurs dosages : 91,5 mg/l, 92,7 et 90,3 mg/l (normes : 85-102mg/l), une phosphorémie diminuée sur plusieurs dosages 15,8 mg/l, 16,5 mg/l, 12,6 mg/l, (normes : 27-45mg/l), un taux de phosphatases alcalines augmenté : 365, 301, 364 UI/l (normes : 60-170UI/l). La calciurie des 24 heures est diminuée à 72,8 mg/24h (normes : 100 à 350mg/24h), phosphaturie augmentée à 1295 mg/24h (normes : <1000 mg/24h), la PTH normale à 66,96 pg/ml (normes : 8-76 pg/ml). Le reste des examens biologiques : bilans hépatique, rénal et lipidique, fer sérique, dans les normes. La fibroscopie oesogastroduodénale note une gastrite antrale, avec duodénum sain, avec des biopsies duodénales sans anomalies. Aux radiographies standard on note une hypertransparence osseuse hétérogène, des incurvations diaphysaires des membres, des fissures osseuses, des enthésopathies, une coxarthrose secondaire et une scoliose (Figure 2, 3, 4 et 5). L'échographie abdominale note des reins de taille limite, d'aspect normal, avec présence de cristaux.



Figure 2 : hypertransparence osseuse hétérogène, cotyle approfondi, incurvation des fémurs, coxa vara à droite et valga à gauche, coxarthrose bilatérale.



Figure 3 : incurvation de la diaphyse fémorale gauche, fissures au niveau du fémur et la branche ilio-pubienne (flèches), coxarthrose secondaire, enthésophytes sous trochantérien et réaction périostée.

Le diagnostic d'ostéomalacie hypophosphatémique a été retenu. Un traitement à base de phosphore par voie orale et d'alfacalcidol a été instauré, avec surveillance clinique et biologique tous les 2 mois. Les douleurs osseuses ont régressé après 4 mois, et les paramètres du bilan phosphocalcique, notamment l'hypophosphatémie, l'hypocalciurie et les phosphatases alcalines se sont normalisées après 8 mois de traitement. Au cours du suivi, le bilan biologique refait à l'occasion d'une interruption thérapeutique (par non disponibilité de phosphore) a noté une rechute de l'hypophosphatémie, qui s'est corrigée à la reprise du phosphore. La radiographie refaite après 6 ans note une disparition des fissures osseuses (Figure 6)



Figure 4 : hyper transparence osseuse et scoliose dorsolombaire.

DISCUSSION

La découverte d'un rachitisme ou d'une ostéomalacie aboutit à une enquête étiologique en vue d'un traitement adapté. À côté des ostéomalacies par carence en vitamine D, qui sont les plus fréquentes, l'existence d'une hypophosphatémie



Figure 5 : incurvation diaphysaires cubitales ; ossification de la membrane interosseuse (enthésopathie).

importante, avec une calcémie normale doit faire évoquer une fuite de phosphates. Le début dans la petite enfance doit faire rechercher une cause génétique. Le Rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial lié à l'X représente la cause la plus fréquente des rachitismes héréditaires. Sa fréquence est de 1 / 20.000 naissances [3,4]. Cette affection se caractérise par une perte sélective rénale du phosphate due à un trouble de sa réabsorption tubulaire, avec une anomalie de l'absorption intestinale du phosphate et du calcium ainsi qu'un défaut de minéralisation du squelette. La transmission se fait sur un mode dominant lié au chromosome X. La maladie est plus fréquente chez les femmes, mais plus sévère chez l'homme. À l'inverse de l'OM par hypovitaminose D, par carence d'apport ou par malabsorption digestive, le trouble de la minéralisation osseuse ne se corrige pas par des doses physiologiques de 25 hydroxyvitamine D. Chez l'enfant et l'adolescent, on note un retard statural associé à des anomalies dentaires et des troubles squelettiques. Les enfants atteints présentent des caries précoces avec chutes dentaires et des abcès dentaires récurrents. Il existe des déformations des membres inférieurs à type de *coxa vara*, de *genu varum* ou *valgum*, ainsi que des douleurs osseuses, des fissures et des fractures pathologiques. À l'âge adulte, on peut observer, inconstamment, des calcifications et des ossifications tendineuses et ligamentaires assez exubérantes localisées au bassin, au rachis, aux épaules et aux coudes avec enthésopathies multiples et arthropathies dégénératives [5]. Des fractures spontanées par insuffisance osseuse sont possibles en zone portante des membres. Sur le plan biologique, on note une hypophosphatémie, avec un taux de réabsorption de phosphore diminué, des phosphatases alcalines élevées et un taux bas de 1,25(OH)₂ vitamine D, inadapté compte tenu de l'hypophosphatémie qui devrait entraîner une augmentation de 1,25(OH)₂ vitamine D. La calcémie est normale, la calciurie est diminuée et le taux de PTH est normal. Le taux de FGF23 plasmatique est augmenté.

Le gène responsable de la maladie est situé sur la partie distale du bras court du chromosome X dans la région Xp22.1-p22.2. Ce gène, appelé PHEX (*phosphate regulating gene with homologies with endopeptidases on the X chromosome*), code pour la synthèse d'une endopeptidase dont le rôle est d'inactiver par un clivage le FGF23, facteur important de la régulation du métabolisme des phosphates. Le FGF23 ou fibroblast growth factor 23, est un peptide

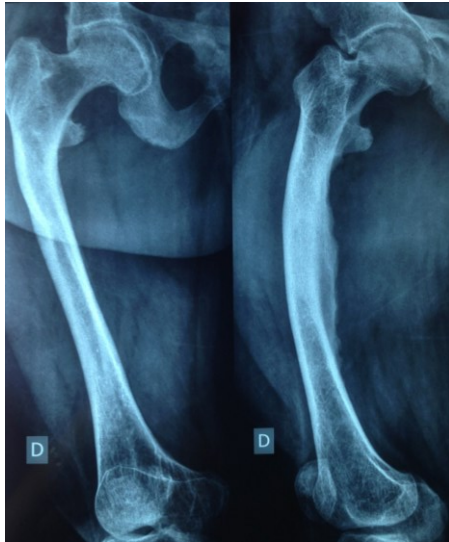


Figure 6 : disparition des fissures après traitement par phosphore et vitamine D α hydroxylé.

essentiellement sécrété par les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules bordantes et les précurseurs des cellules osseuses ; sa synthèse et sa sécrétion par les ostéocytes est stimulée par la vitamine D et les phosphates et inhibée par le PHEX et par la dentine matrice protéine 1 (DMP1). Le FGF23 est une phosphatonine ou facteur hyperphosphaturiant, dont l'action est d'inhiber le transport rénal des phosphates. Il agit en interaction avec le récepteur d'une protéine transmembranaire présente sur le tubule contourné distal, exprimée essentiellement au niveau du rein et la parathyroïde [6]. Au cours de l'hypophosphatémie liée à l'X, l'inactivation du gène PHEX induit une accumulation de FGF23 par défaut de clivage. Le FGF23 stimule le catabolisme du 1,25(OH)₂ D et sa dégradation, augmente l'activité de la 24-hydroxylase, et diminue la réabsorption rénale de phosphore en inhibant l'expression de ses co-transporteurs [7]. Ce qui induit une diminution de 1,25(OH)₂ D et une fuite de phosphates (Figure 7).

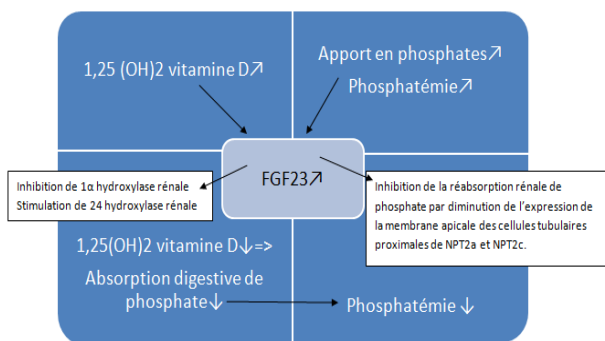


Figure 4. Régulation de la production de FGF23 et ses principales actions. La sécrétion de FGF23 est stimulée par une augmentation de la 1,25 dihydroxycholecalciférol (calcitriol), des apports en phosphate et de la phosphatémie. Le FGF23 inhibe l'expression des co-transporteurs sodium/phosphate NaPi-2a et NaPi 2c au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et diminue ainsi la réabsorption rénale de phosphate. Le FGF23 inhibe la 1- α -hydroxylase rénale, donc la synthèse de calcitriol et stimule la 24-hydroxylase rénale, donc le catabolisme du calcitriol. La baisse de calcitriol a pour conséquence une diminution de l'absorption digestive du phosphate et du calcium [7].

Les manifestations cliniques de l'hypophosphatémie liée à l'X sont constatées dès la petite enfance, mais des formes apparaissant à l'âge adulte liées à des mutations du gène PHEX ont été décrites [8]. Le diagnostic sera évoqué devant un rachitisme, sur la présence d'anomalies osseuses caractéristiques, avec incurvations des membres inférieurs apparaissant dans les 2 premières années de la vie lors de l'acquisition de la station debout, avec une hypophosphatémie, une augmentation des phosphatases alcalines, une diminution du taux de réabsorption du phosphore, et l'existence de cas familiaux.

Des mutations génétiques diverses associées à une augmentation du FGF23 peuvent donner un tableau clinique similaire à type de rachitisme hypophosphatémique et des anomalies de la croissance : mutation activatrice du FGF23 (autosomale dominante), anomalies inactivatrices de la DMP1, et de l'ecto-nucléotide pyrophosphatase /phosphodiesterase 1 ou ENPP1 (autosomales récessives) [9]. Le FGF23 est également augmenté au cours de l'insuffisance rénale chronique et des OM hypophosphatémiques induites par des tumeurs mésoenchymateuses, qui doivent être recherchées systématiquement en l'absence de contexte génétique évocateur [10]. Le traitement consiste à corriger la carence en phosphates et éventuellement en vitamine D durant l'enfance jusqu'à la fin de la croissance [11]. Le but du traitement chez l'enfant est de traiter le rachitisme, de corriger les déformations et les anomalies osseuses, et de rattraper le retard statural [12,13]. On préconise une supplémentation en phosphore élément à la dose de 20 à 40 mg/kg/j, en 3 à 5 prises quotidiennes, à atteindre par paliers pour améliorer la tolérance digestive. La prise prolongée de phosphore expose au risque d'hyperparathyroïdisme secondaire et tertiaire [14]. Pour réduire ce risque on associe de la 1,25 (OH)₂ vitamine D ou calcitriol à la dose de 20 à 30 ng/kg/jour. Le traitement sera poursuivi sous surveillance stricte du bilan phosphocalcique et de la fonction rénale. Une échographie rénale sera faite tous les 2 à 5 ans pour rechercher une néphrocalcinose, et pour surveiller la progression des lésions rénales éventuellement. Les doses de phosphore et de calcitriol seront modulées en fonction du bilan de surveillance. L'hormone de croissance semble agir de façon inconstante sur le retard statural [15]. L'ostéotomie correctrice peut être proposée en fin de croissance pour corriger les incurvations sévères. Les abcès dentaires ne sont pas améliorés par le traitement, et une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est nécessaire chez ces patients.

Chez l'adulte, l'usage prolongé de phosphore et de calcitriol doit être prudent et ne sera préconisé qu'en présence d'une ostéomalacie, avec fractures et douleurs osseuses ou avant la mise en place d'une prothèse. Le traitement sera poursuivi sous surveillance de la calcémie, la calciurie, la phosphorémie, les phosphatases alcalines, la créatinine, la clairance de la créatinine, et le taux de PTH. Si la calcémie est normale, on débute le traitement par le calcitriol à 0,5 à 0,75 μ g/j administré en 2 prises. La prise de phosphore sera entamée une semaine plus tard pour réduire le risque d'hyperparathyroïdisme, à la dose de 750 à 1000 mg/j, atteinte par paliers et répartie en 3 à 4 prises. Les doses de calcitriol et de phosphore seront ajustées selon le bilan de surveillance. Le traitement prolongé expose à la survenue d'une hypercalcémie et hypercalciurie, avec risque de lithiase rénale, de néphrocalcinose et éventuellement d'une insuffisance rénale chronique. Les doses de phosphore et de calcitriol seront réduites dès la guérison de l'ostéomalacie. En cas d'hyperparathyroïdisme secondaire ou tertiaire persistante malgré un traitement par le calcitriol, on peut avoir recours à un calcimimétique, le cinacalcet [16]. En cas de persistance de

l'hyperparathyroïdie avec hypercalcémie, une parathyroïdectomie sera discutée. Les patients présentant une arthrose sévère pourront bénéficier d'une arthroplastie. Le traitement par phosphore et calcitriol permettrait de hâter la guérison et d'améliorer le rétablissement après mise en place des prothèses [11]. Le traitement d'avenir semble reposer sur l'usage d'un anticorps humain recombinant anti-FGF23 (KRN23) qui est à l'étude. [17]

Chez notre patiente, le diagnostic d'hypophosphatémie liée à l'X a été retenu devant un tableau clinique, biologique et radiologique caractéristique, le début dans la petite enfance, l'existence d'un cas familial, et la résistance au traitement par le cholécalficérol. Ce dernier argument est contre le diagnostic de rachitisme et d'ostéomalacie par carence en vitamine D. Il nous a été impossible de faire le dosage du FGF23. Il aurait été intéressant de pratiquer l'étude génétique chez les parents et dans la fratrie, surtout en vue de conseils génétiques. Cependant, une anomalie portant sur un autre gène que le PHEX n'a pas été écartée. Bien que le diagnostic de rachitisme hypophosphatémique ait été évoqué dans l'enfance, le trouble du métabolisme phosphocalcique et les anomalies osseuses n'ont pas été corrigées, vu que le traitement n'était pas adéquat, raison pour laquelle la patiente présente des incurvations importantes des membres avec une coxarthrose secondaire symptomatique. Par ailleurs, la prise antérieure de phosphore sans calcitriol aurait induit une néphrocalcinose. Actuellement, nous notons une amélioration clinique et biologique après apport de phosphore et de dérivés 1 α hydroxylés de la vitamine D, cependant nous avons des difficultés sur le plan thérapeutique car le phosphore n'est pas disponible en Algérie.

CONCLUSION

Les ostéomalacies par fuite de phosphates sont plus rares que les ostéomalacies par carence en vitamine D, mais doivent être évoquées en présence d'une hypophosphatémie importante, sans hypocalcémie, et une résistance au traitement par le cholécalficérol. L'existence de cas familiaux doit faire évoquer l'hypophosphatémie liée à l'X, qui représente la cause la plus fréquente de rachitisme et d'ostéomalacie d'origine génétique, et qui doit être dépistée et traitée assez tôt dans la petite enfance. Le traitement de cette forme étiologique repose sur l'apport en phosphore et de calcitriol sous surveillance stricte, et sur la correction des déformations osseuses conséquences du trouble de la minéralisation. Notons enfin que notre observation correspond au premier cas algérien publié d'ostéomalacie hypophosphatémique liée à l'X.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Audran M, Chappard D. Rachitisme et ostéomalacies à l'âge adulte. in Revue Rhum mono. 79(2012)248-252.
2. Lafage-Proust.MH. Ostéomalacie. Encycl Med Chir, Appareil locomoteur, 2013. 15p.
3. OMIM #307800 HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, X-LINKED DOMINANT; XLHR
4. Breuil.V, Euller-Ziegler.L.Diabètes phosphatés.Rev Rhum mono(métabolisme phospho-calcique) 79 (2012) 253-257.
5. Polisson RP, Martinez S, Khoury M, Harell RM et al. Calcifications of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. N Engl J Med 1985;313:1-6.
6. Bacchetta J, P. Cochata,b P, Salusky I B. FGF23 et Klotho : les nouveaux incontournables du métabolisme phosphocalcique. MISE AU POINT.Archives de Pédiatrie 2011;18:686-695
7. Villa-Belosta R, Ravera S, Sorribas V et al. The Na⁺-Pi cotransporter PiT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. Am J Physiol Renal Physiol 2009;296:F691-9.
8. Plantalech L, Buttazzoni M, González S, Redal MA. Late onset of X-linked hypophosphatemic osteomalacia Abstracts / Bone 45 (2009) S148-S157.
9. Amatschek s, Haller m, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human – what can we learn from hereditary hypophosphataemias? Eur J Clin Invest 2010; 40 (6): 552-560
10. Jiang.Y, Wei-bo Xia, Xiao-ping Xing et al. Tumor-Induced Osteomalacia : Report of 39 Cases an Review of the Literature. JBMR, Vol 27, N°9, Sep 2012,p1967-1975.doi:10.1002/jbmr.1642
11. Carpenter.t.o, Imel e., Holm.E.A et al. A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia JBMR,2011; Vol. 26, No. 7, pp 1381-1388.DOI: 10.1002/jbmr.340
12. Makitie O, Doria A, Kooh SW, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab.2003;88:3591-3597.
13. Verge CF, Lam A, Simpson JM, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. N Engl J Med.1991;325:1843-1848.
14. Rasmussen H, Pechet M, Anast C et al.Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha-hydroxyvitamin D3. J Pediatr. 1981;99:16-25
15. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. Pediatrics. 1997;100:879-884.
16. Ræder H, Shaw N, Netelenbos C et al. A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. European Journal of Endocrinology (2008) 159 S101-S105.
17. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. J Clin Invest. 2014;124:1587-97.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la lecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

