
Croissance des enfants atteints de rachitisme hypophosphatémique de l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Mémoire DES de Pédiatrie



Introduction

- Rachitisme vitamino-résistant
 - Fuite rénale de phosphate
 - Décrit par Albright en 1937
 - Retard de croissance
-
- Traitement : action prouvée sur le rachitisme mais discutée sur la croissance
-
- Étude rétrospective sur 39 enfants
 - Recherche de facteurs pronostics de bonne croissance



Clinique

- ❑ Retard de taille
- ❑ Signes osseux : ostéomalacie, genu varum, nouures épiphysaires, chapelet costal, craniotabès, douleurs.
- ❑ Signes dentaires : abcès dentaires



Biologie

- ❑ Hypophosphorémie et calcémie normale
- ❑ TRP abaissé
- ❑ Taux de vitamine D paradoxalement normal
- ❑ PAL augmentées
- ❑ PTH normale

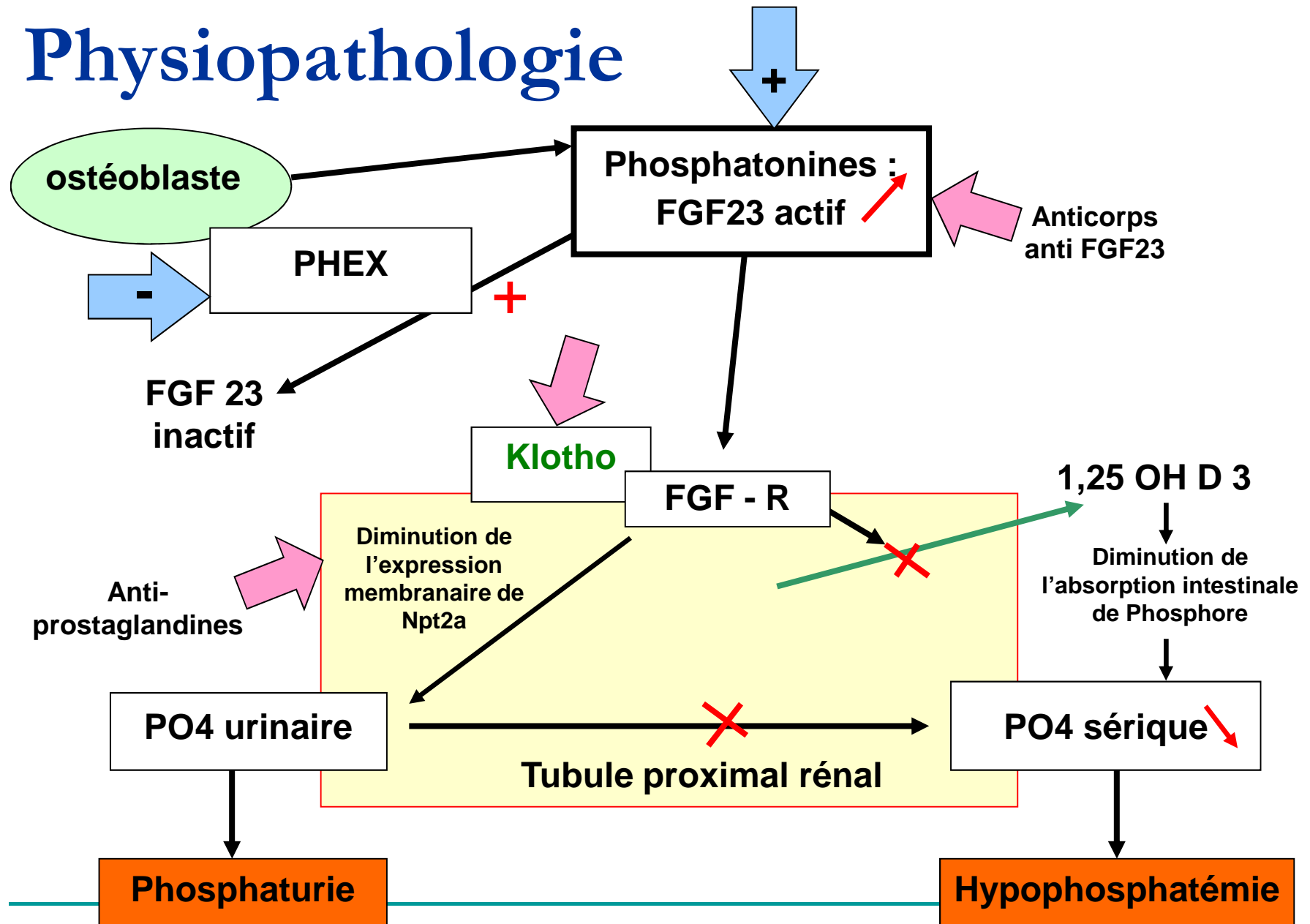


Radiologie

- ❑ Élargissement métaphysaire, diminution de la densité osseuse

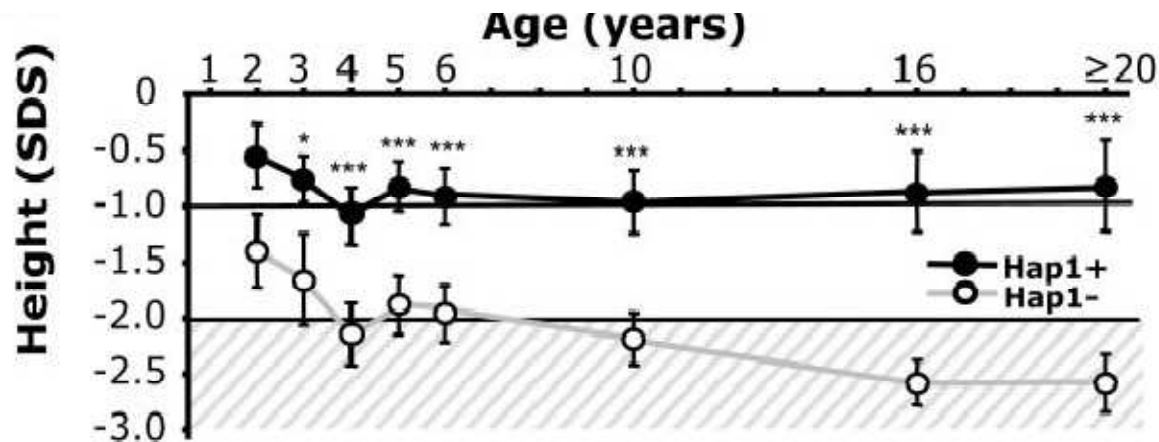


Physiopathologie



Évolution et traitement

- Un Alfa® et phosphore : efficacité discutée sur la croissance
[Miyamoto 00, Ariceta 06]
- Facteurs pronostics retrouvés :
 - Efficacité du traitement précoce *[Berndt 96, Makitie 03, Vaisbich 06]*
 - Intérêt de la GH *[Seikaly 97, Sagesse 98]*
 - Rôle du génotype du récepteur de la vitamine D *[Jehan 08]*



Patients et méthodes

- Étude rétrospective
- 39 patients
- CHU Lyon, Grenoble, Saint Etienne, Clermont-Ferrand
- Recueil annuel de données:
 - staturales (Z score)
 - biologiques
 - de traitement
 - radio (écho rénale / 2 ans)

Sanguine	Urinaire
Ph, Ca, PTH, créatinine, PAL	Ph U, CaU, creat U, Ca/creat U
+ calcul TRP et Schwartz	

Résultats

- Groupe « bonne croissance » = ΔZ score de taille > 0
- Groupe « mauvaise croissance » = ΔZ score de taille ≤ 0

- Etude descriptive
 - **Epidémiologie**
 - Sex ratio : 1/3

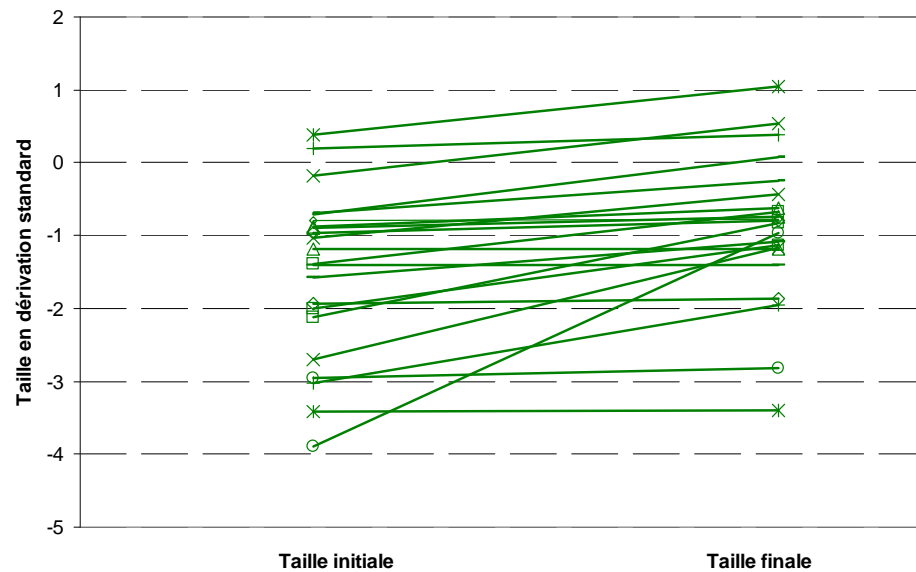
 - **Génétique**
 - ATCD familiaux : 18/39
 - Transmission maternelle : 17/18
 - Bonne croissance : 6 cas familiaux, 16 sporadiques
 - Mauvaise croissance : 12 cas familiaux, 5 sporadiques

□ Au diagnostic

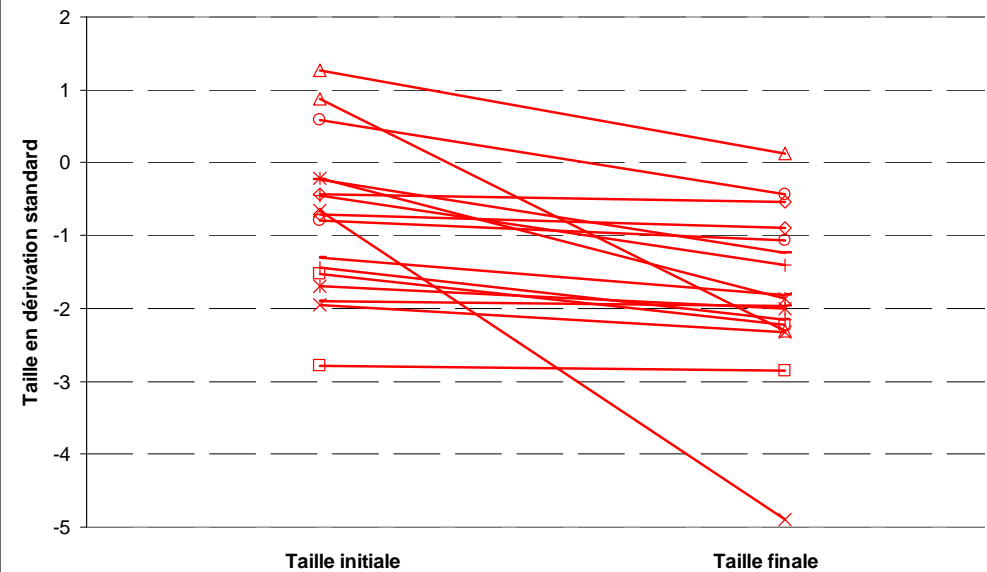
	n	moyenne ± écart type	Minimum	Maximum
Age (mois)	39	46 mois ± 59	1,2	180
Taille (SDS)	39	-1,19 ± 1,34	-3,89	1,27
Poids (SDS)	39	-0,06 ± 1,2	-3	2
Phosphorémie (mmol/l)	39	0,85 ± 0,21	0,39	1,51
TRP (%)	16	74,2 ± 16,1	44	98
PTH (pg/ml)	23	54,2 ± 32,6	11	115
PAL	13	504,8 ± 245,2	194	1017
calcémie (mmol/l)	37	2,42 ± 0,08	2,21	2,6
créatinine (µmol/l)	17	42,4 ± 19,9	13	70
Ca/créat urinaire (mmol/mmol)	28	0,45 ± 0,77	0,1	2,42
Schwartz (ml/min/1,73 m²)	24	123 ± 49	48,5	200

□ Évolution de croissance

Evolution de taille en fonction du temps, groupe
"bonne croissance"



Evolution de taille en fonction du temps, groupe
"mauvaise croissance"



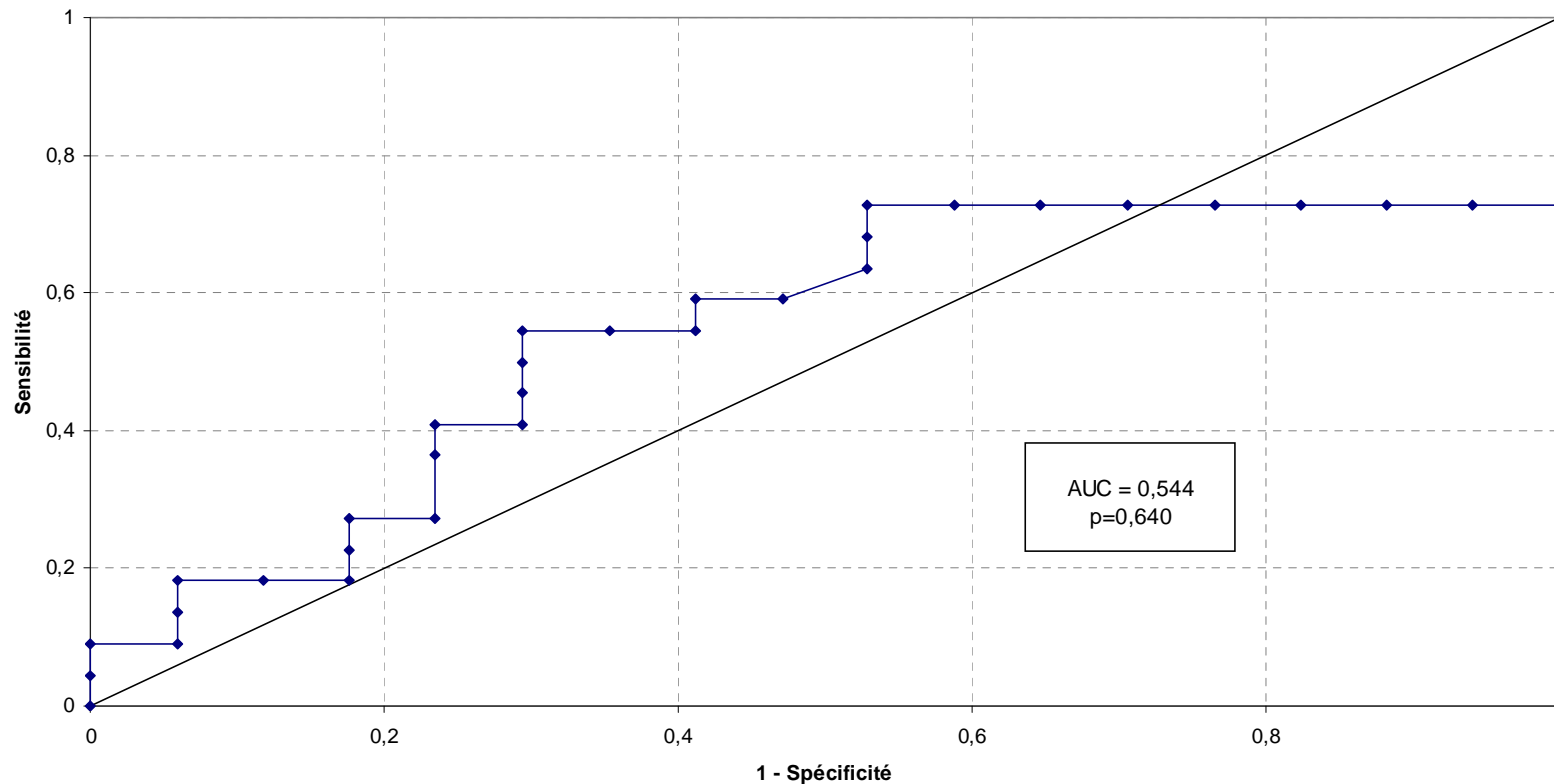
Taille initiale moyenne = - 1,19 SDS
Taille finale moyenne = - 1,28 SDS

□ Taille à 4 ans

	Taille à 4 ans		
	< - 2 SDS (n=11)	> - 2 SDS (n=17)	<i>p-value</i>
Zscore taille finale (<i>m ± SD - étendue</i>)	-2,01 ± 1,2 (min= -4,9 – max= -0,6)	-0,57 ± 0,8 (min= -2 max= 1)	0,005

Évolution biologique

Courbe ROC - Phosphorémie moyenne



Phosphorémie moyenne = 0,92 mmol/l

Seuil optimisant sensibilité et spécificité = 0,964 mmol/l

□ Traitement

	Moyenne ± écart type	Minimum	Maximum
Un Alfa (µg/kg/j)	0,063 ± 0,026	0,005	0,119
Phosphoneuros® (mg/Kg/j)	73,75 ± 27,75	15	128,1

- Patients non compliants (10/39) : Taille finale (-2,01 SDS) < au reste du groupe (-1,07 SDS)
- GH : 1/3 améliore sa taille
- Indocid : 1/3 améliore faiblement sa taille
2/3 améliorent leurs phosphorémies
- Traitement chirurgical : 5 patients dont taille finale = - 2,43 SDS

■ Effets indésirables :

Intolérance digestive : 75 %

Hyperparathyroïdie chez 4 patients (0,070 µg/Kg/j et 87 mg/kg/j)

Néphrocalcinose chez 12 patients :

	Néphrocalcinose		
	Non (n=27)	Oui (n=12)	<i>p-value</i>
Nombre d'années de suivi (<i>m ± SD - étendue</i>)	5,7 ± 3,8 (1-18)	9 ± 4,4 (3-16)	0,040
Nombre de calciuries anormales (<i>m ± SD - étendue</i>)	0,19 ± 0,4 (0-2)	0,75 ± 0,8 (0-3)	0,011

Les enfants < -2 SDS à 4 ans (ou Hap 1-) ont un risque + élevé de néphrocalcinose (p = 0,068)

■ Etude comparative

□ En analyse univariée

	Groupe		
	mauvaise croissance (n = 17)	bonne croissance (n = 22)	p-value
Nb années de suivi	6,7	6,7	0,966
sexe (F/G)	59/41	86/14	0,071
Age au diagnostic	3,2	4,3	0,348
taille au diagnostic	-0,78	-1,51	0,075
Néphrocalcinose	47	18	0,052
Nb de Ph >1	1,71	2,77	0,305
Phosphorémie moyenne	0,91	0,93	0,653
Nb PTH > 100	0,29	0,09	0,728
Nb de calciuries anormales	0,5	0,2	0,143
Dose quotidienne moy Un Alfa®	0,07	0,06	0,178
Dose quotidienne moy Phosphoneuros®	75,5	72,4	0,693
Cas sporadiques	5	16	0,001

- En analyse multivariée (ajustée sur le nombre d'années de suivi)

	Bonne croissance			
	n	OR ajusté/suivi	IC 95%	p-value
sexe féminin	29	2,85	[0,86-9,43]	0,086
Age au diagnostic	39	1,05	[0,92-1,19]	0,423
Taille au diagnostic	39	1	[0,99- 1,02]	0,062
Néphrocalcinose	12	1	[0,84-6,22]	0,102
Nb de Ph>1	39	1,42	[0,94-2,14]	0,088
Nb de PTH> 100	39	0,49	[0,13-1,76]	0,271
Nb calciuries anormales	39	0,43	[0,13-1,42]	0,164
Dose quotidienne moyenne Un Alfa	39	0,02		0,622
Dose quotidienne moyenne Phosphoneuros	39	1	[0,98-1,02]	0,975

	Bonne croissance			
	n	OR ajusté	IC _{95%}	p-value
Nombre années de suivi	39	0,817	[0,65-1,03]	0,081
Nombre de calciuries anormales	39	0,215	[0,05 - 0,93]	0,039
Nombre de phosphorémie > 1	39	2,054	[1,05 - 3,99]	0,033
Taille au diagnostic	39	0,481	[0,23 - 0,99]	0,046

Avec OR ajusté = Odds-Ratio ajusté sur l'ensemble des autres facteurs

	Taille au diagnostic		
	< - 2DS (n=8)	>-2DS (n=31)	p-value
Z score taille finale (<i>m ± SD - étendue</i>)	-1,89 ± 1 (min= -3,4 max= -0,8)	-1,12 ± 1,1 (min= - 4,8 max= 1)	0,0757

Discussion

- Série de 39 patients (3ème série de la littérature)
- Pathologie sévère :
absence de rattrapage de taille et 23% ont une taille finale ≤ -2 SDS
- Pas d'intérêt au diagnostic précoce en âge mais intérêt du diagnostic avant -2 SDS (*≠ Makitie 03*)
- Rôle de la compliance ?

■ Rôle du traitement médical

- ❑ Aucune différence significative
- ❑ Pas de recueil sur l'amélioration du rachitisme
- ❑ Données trop faibles sur la GH pour conclure
- ❑ Évolutivité naturelle de la maladie ?

Rôle de la taille à 4 ans et
du génotype du promoteur du VDR?

■ Rôle de la biologie

- ❑ Phosphorémie moyenne n'est pas un bon facteur pronostic
- ❑ Tendance à améliorer la croissance en augmentant le nombre de phosphorémie > 1
- ❑ Pas d'intérêt à normaliser la phosphorémie au risque d'effets indésirables du traitement :
 - Hyperparathyroïdie : 10%
 - Néphrocalcinose : 31%
- ❑ Variabilité lié au dosage de la phosphorémie

Conclusion

- Pronostic de taille sévère

- Facteurs de bonne croissance :
 - Sexe féminin
 - Cas sporadiques
 - Diagnostic avant – 2 SDS
 - Taille à 4 ans supérieure à – 2 SDS
 - Rôle du génotype du promoteur du récepteur de la vitamine D

- Perspectives:
 - GH? (étude en cours à Saint Vincent de Paul)
 - Apports des progrès physiopathologiques
 - Anticorps anti FGF23



Merci au Dr Gay (Saint-Etienne)
au Dr Bourdat et Dupuy (Grenoble)
au Dr Ranchin et Liutkus (Lyon)
au Dr Palcoux (Clermont-Ferrand)