

Quelques maladies osseuses
génétiques vues « presque
fréquemment » en pratique clinique
par les rhumatologues...

Rennes le 11 10 2019

P Guggenbuhl

Université de Rennes

INSERM, INRA, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer),

Pôle locomoteur CHU Rennes



- Homme de 20 ans
- Longue histoire de douleurs osseuses et fractures depuis l'enfance
- Déformation des MI
- Ca = 2.4 mmol/l, P = 0.5 mmol/l
- PTH nle, 1-25 OHD nle, 25 OHD nle, Cau bas
- Hypothèses?

Fuite P urinaire? Calcul TMP/GFR

- La phosphaturie seule ne sert à rien
- Il faut au moins calculer le TRP
 - TRP est égal à $(1 - [PU/CrU \times CrS/PS])$
 - $N > 85\%$
- Au mieux le TMP/GFR
 - $N > 0,8$
- http://members.iinet.net.au/~bill/java/tmp_gfr.html

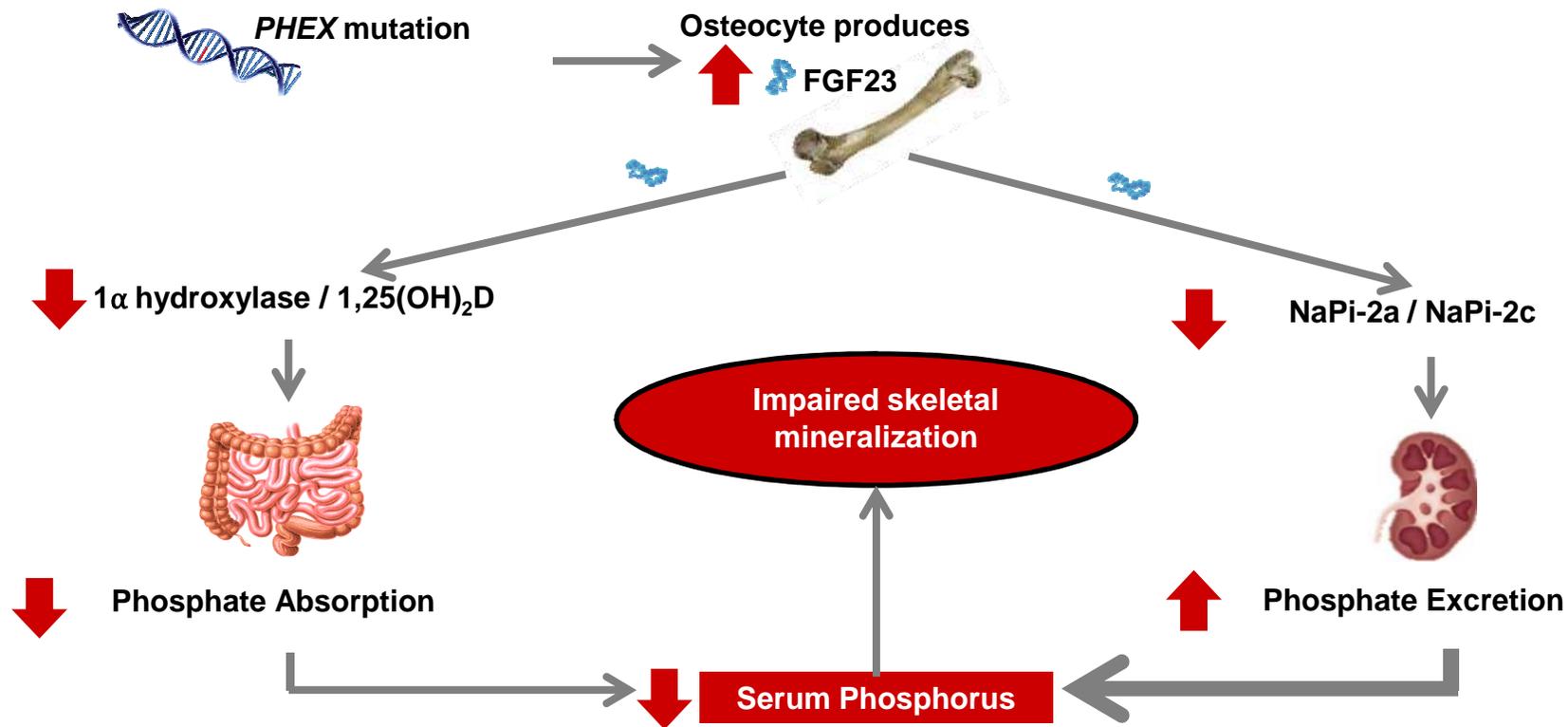
Hypophosphatémie isolée

- 1- Ostéomalacie « oncogénique » → tumeur productrice
- 2- XLH → mutation inhibitrice PHEX
- 3- ADHR → mutation activatrice FGF 23
- 4- Dysplasie fibreuse

↑ FGF 23

Hypophosphatémie liée à l'X
(XLH) avec mutation de PHEX

Physiopathologie de l'excès de FGF23



Razzaque MS. Nat Rev Endocrinol 2009;5:611-9. Martin A, et al. Physiol Rev 2012;92:131-55.
FGF23, Fibroblast growth factor 23; NAPI, sodium/phosphate cotransporter; PHEX, Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog, X-Linked.

Hypophosphatémie liée à l'X

- Transmission dominante liée à l'X
- 1-9/1000000
- **Mutation du gène PHEX**
- **Clinique enfant**
 - Rechercher une histoire familiale +++
 - Début dans l'enfance avec une déformation progressive des membres inférieurs
 - Ralentissement de la croissance
 - Craniosténose
 - Douleurs osseuses et/ou articulaires
 - Anomalies dentaires: abcès, anomalies de l'émail, élargissement chambre pulpaire, taurodontisme
- **Clinique adulte**
 - Déformations des membres inférieurs
 - Douleurs articulaires ou osseuses (fissures, ostéomalacie...)
 - Enthésopathies calcifiées
 - Caries

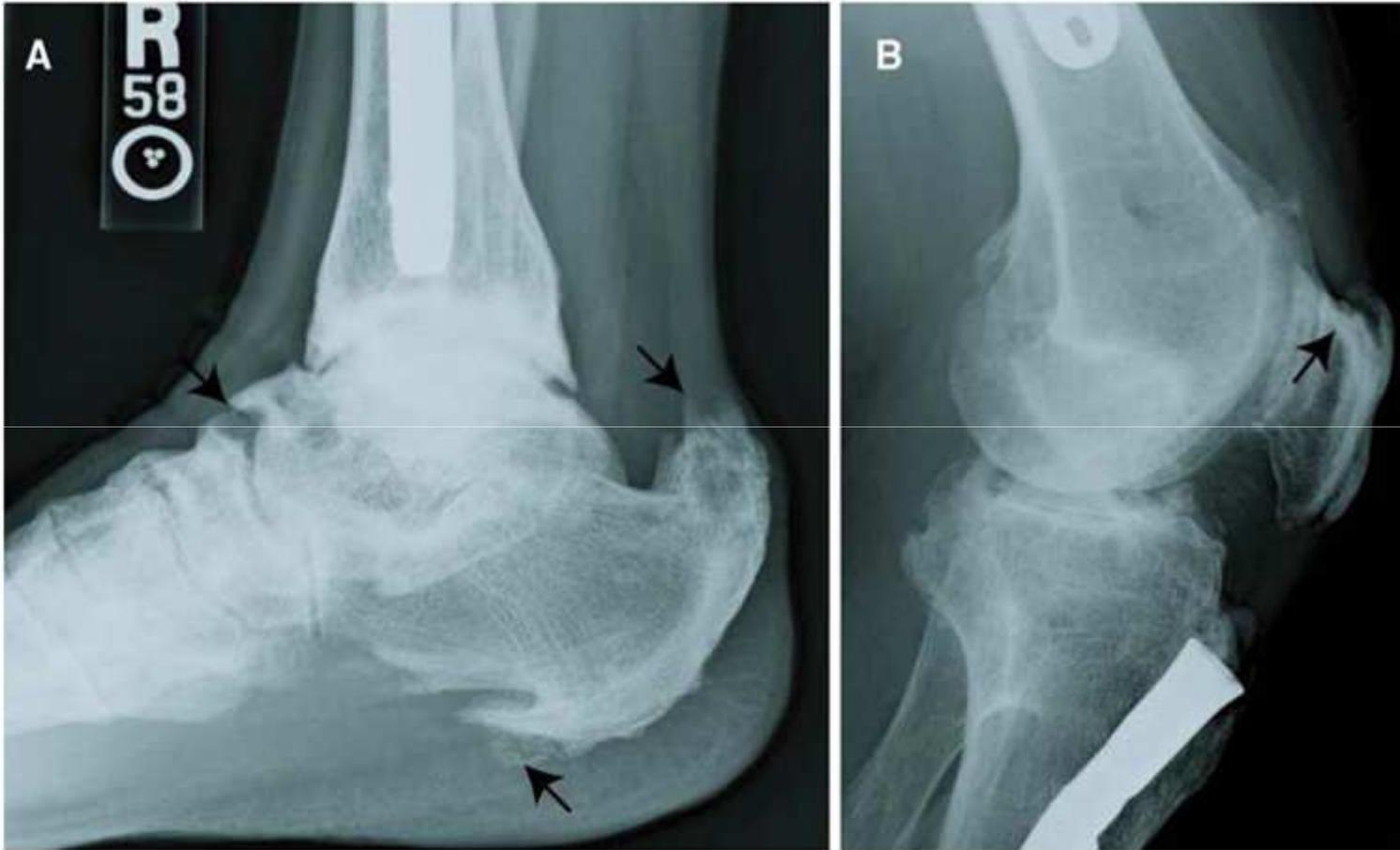
Diagnostic de XLH à 1,5 an



Diagnostic de XLH à 11 ans







Hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

- **Examens**

- ↓ P (attentions aux normes chez l'enfant)
- Ca normal
- Fuite phosphatée urinaire
- PTH normale
- 1-25 OH vitamine D anormalement basse ou normale +++

	< 2 ans	4-10 ans	10-18 ans	adulte
Calcémie (mmol/l)	2,25 - 2,65	2,25 - 2,55	2,25 - 2,55	2,25 - 2,55
Calcémie ionisée (mmol/l)	1,15 - 1,40	1,2 - 1,35	1,15 - 1,3	1,15 - 1,3
Phosphatémie (mmol/l)	1,3 - 2,2	1,2 - 1,7	1,1 - 1,8	0,8 - 1,5
PTH (pg/ml) *	10 - 60	10 - 60	10 - 60	10 - 60
25-(OH)D (ng/ml)	15 - 40	15 - 40	15 - 40	15 - 40
Calciurie/créatinurie (mmol/mmol)	1,58 - 2,29	0,71 - 1,16	< 0,68	< 0,40

- **Autres atteintes**

- Dents
- Audition

- **Traitement conventionnel**

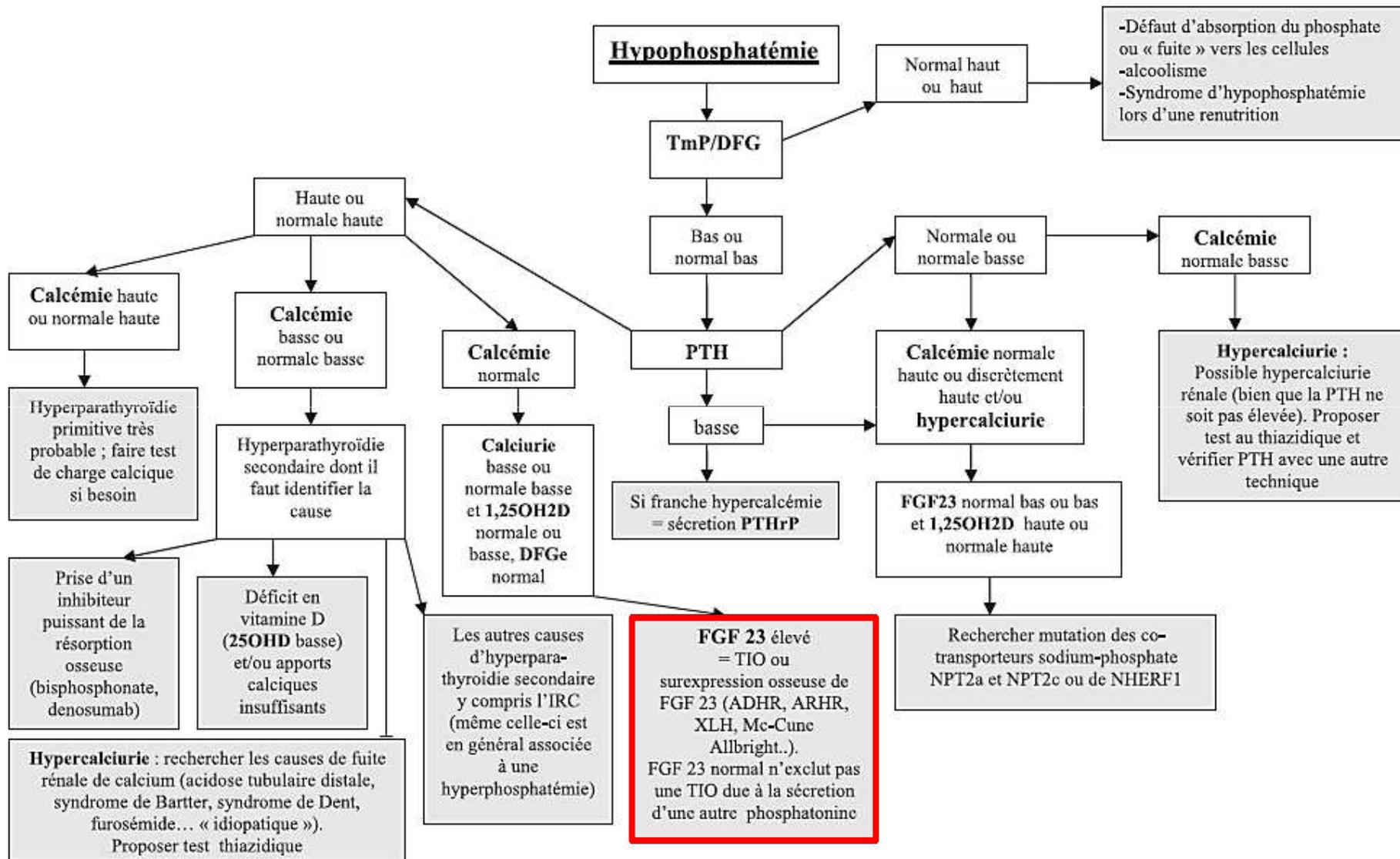
- Phosphoneuros et Calcitriol
- Corrige les déformations des MI chez l'enfant si bien pris!
- A continuer à l'âge adulte
- Chirurgie

- **Ac anti-FGF23: Burosumab**

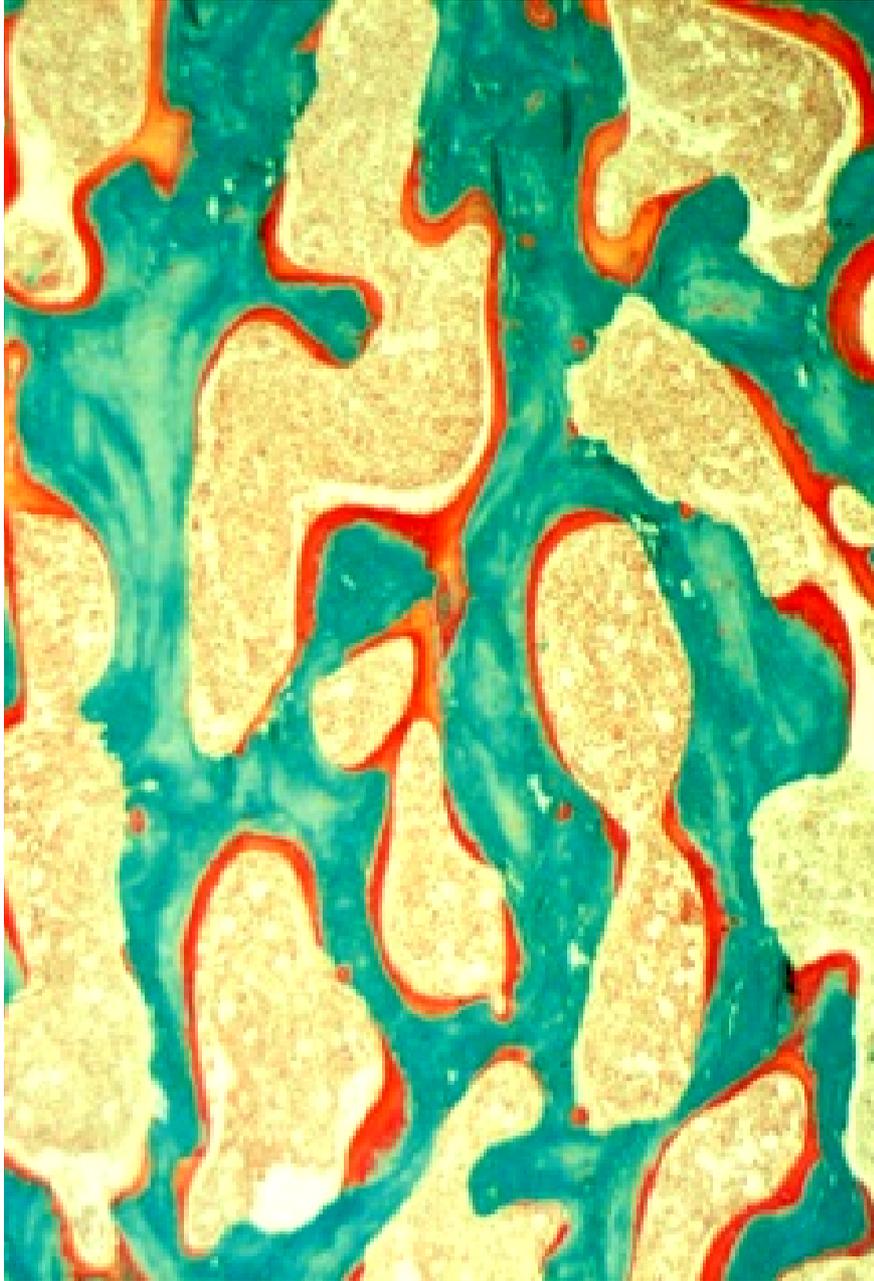


Linglart A. 2017

Diagnostic d'une hypophosphatémie







Rachitismes hypophosphatémiques: trois types

- Rachitisme vitamine D dépendant
- Rachitisme résistant à la vitamine D
- Rachitismes hypophosphatémiques

↓Ca ± ↓P

↓P

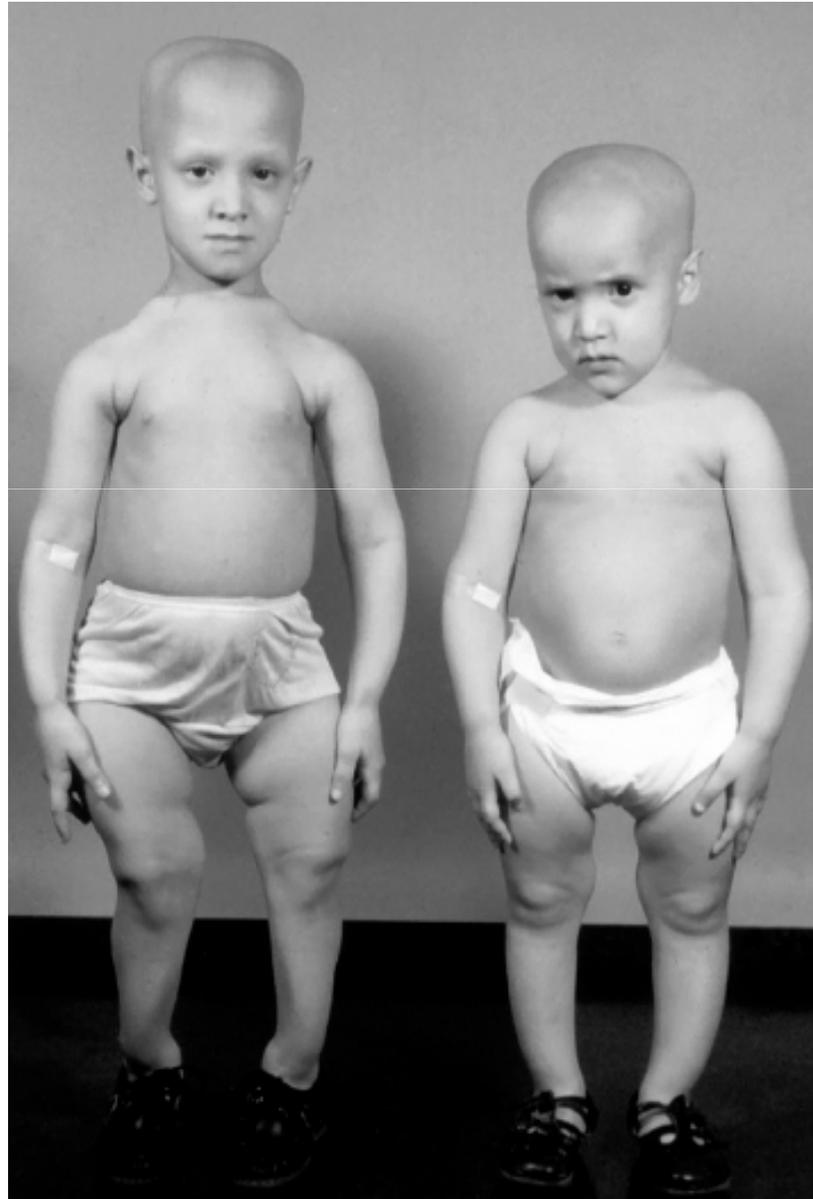
Pseudovitamin D deficiency rickets (vitamin D – dependent rickets type I)

- Affection congénitale autosomique récessive
- **Déficit en 1 α -hydroxylase**
- **Clinique**
 - Ostéomalacie à la naissance
 - Hypocalcémie sévère
 - Tétanie, convulsions
- **Examens**
 - \downarrow Ca et P, \uparrow PAL, **25 OH D normale mais $\downarrow\downarrow\downarrow$ 1-25OHD**
 - Ostéomalacie RX et biopsie osseuse
- **Traitement**
 - 1 α OHD (0,5-1,5 μ g/j) ou 1-25OHD (0,5-1 μ g/j), à vie [doses « physiologiques »]
 - Attention Calciurie et PTH
 - Besoins augmentés pendant la grossesse

Hereditary vitamin D resistant rickets (vitamin D – dependent rickets type 2)

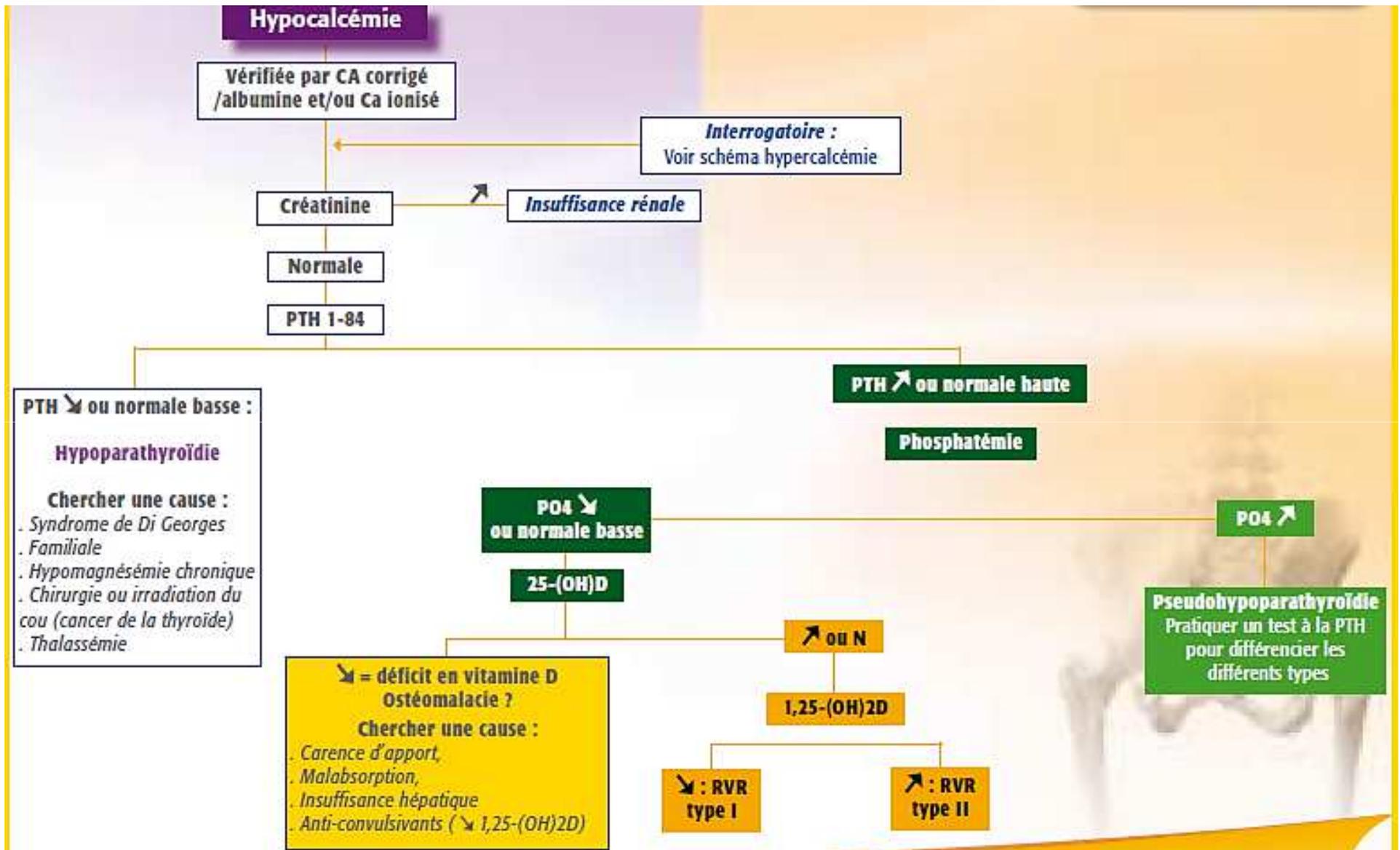
- Affection congénitale autosomique récessive
- **Mutation inactivatrice du récepteur à la vitamine D (VDR)**
- **Clinique**
 - Hypocalcémie sévère à la naissance
 - Tétanie, convulsions
 - Alopécie inconstante
- **Examens**
 - ↓Ca et P, ↑ PAL, 25 OH D normale
 - PTH ↑ et ↑ ↑ 1-25OHD
 - Ostéomalacie RX, fissures
- **Traitement**
 - Difficile et variable selon le degré de VDR fonctionnels
 - 1αOHD ou 1-25OHD: +/- efficaces à très hautes doses
 - Sinon perfusions de calcium IV +/- oral à très hautes doses

Rachitisme lié à une résistance du VDR au calcitriol



Rosen J. J Pediatr 1979.

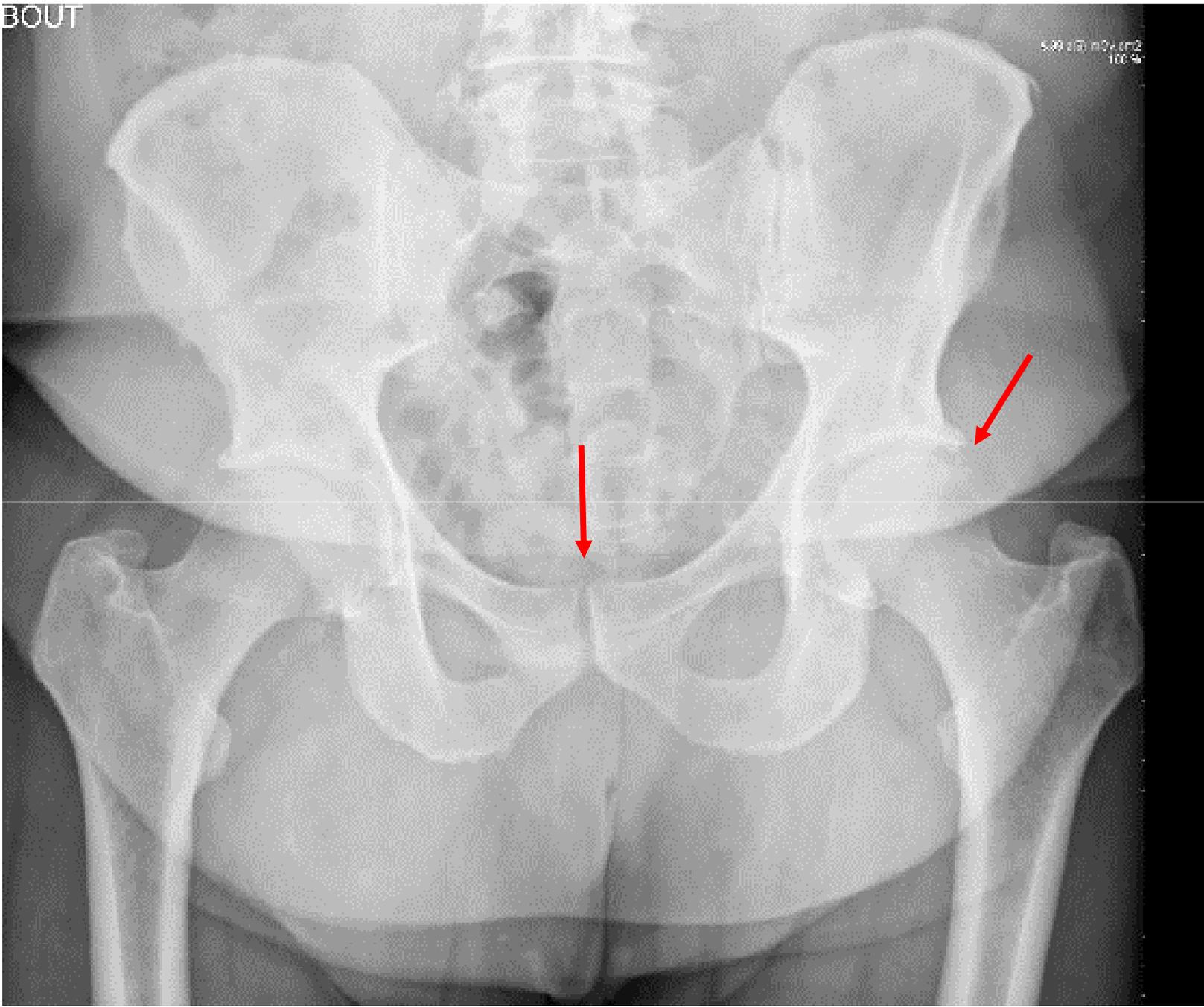




- Homme de 47 ans
- Douleurs articulaires des mains, coxofémorales de rythme inflammatoire... crises brèves mais invalidantes

BOUT

5.09 2.01 m 27.4 cm 2
100%



Collection P Guggenbuhl

- Homme de 47 ans
- Douleurs articulaires des mains, coxofémorales de rythme inflammatoire... crises brèves mais invalidantes
- Découverte CCA
- Hypothèses ?

- Ferritine, CS_PTH_Magnésémie normales
- PAL et PAO basses à plusieurs reprises
- **Mutation gène ALPL hétérozygote**

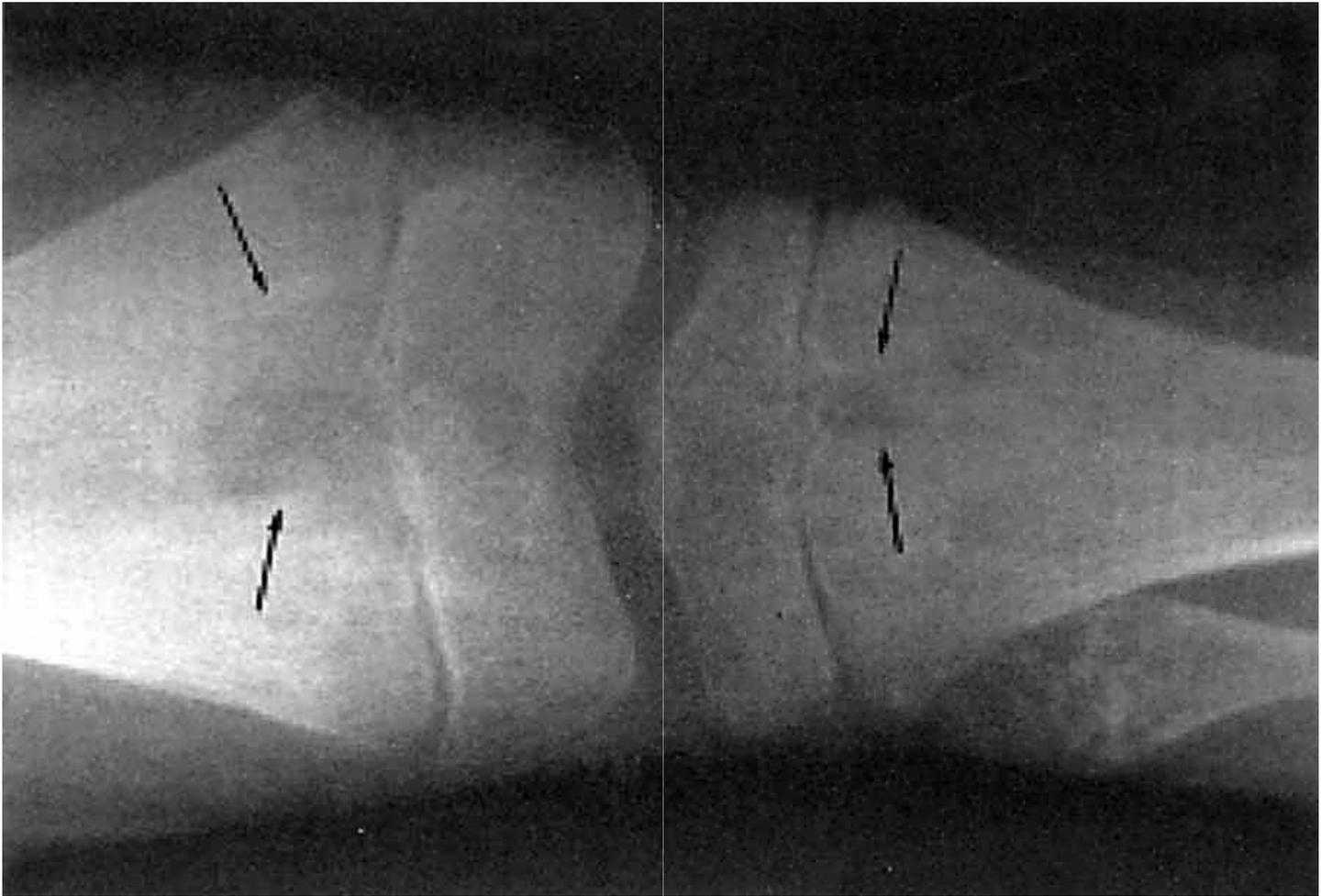
Hypophosphatasie

- **Autosomique récessif (périnatal et enfant), AR ou AD pour les autres**
- **Déficit en TNSALP**
 - Nombreuses mutations connues, le plus souvent « non-sens »
- **Clinique**
 - Présente dans tous les tissus mais **manifestations cliniques osseuses et dentaires**
 - Faiblesse **musculaire**
 - Plus la maladie s'exprime précocement, plus elle est grave
 - Forme périnatale
 - Hypominéralisation extrême
 - Déformation des membres inférieurs
 - Décès rapide en raison des problèmes respiratoires
 - Forme infantile (> 6 mois)
 - Troubles de croissance et de l'alimentation, hypotonie, fontanelles larges
 - Rachitisme
 - Epilepsie B6 dépendante
 - Hypercalcémie et hypercalciurie
 - 50% décès dans l'enfance
 - Parfois amélioration spontanée

Hypophosphatasie

➤ Forme de l'enfant

- Perte prématurée des dents de lait avant 5 ans sans résorption des racines d'abord incisives inférieures, parfois toutes les dents) - Hypoplasie du ciment
- Meilleure éruption des dents définitives
- Marche tardive, démarche dandinante, petite taille, dolichocéphalie
- Myopathie
- Amélioration après la puberté, mais aspect caractéristique d'hyperclarté en forme de « langue » sur les RX de genoux
- Possible craniosténose



Hypophosphatasie

➤ Forme de l'enfant

- Perte prématurée des dents de lait avant 5 ans sans résorption des racines d'abord incisives inférieures, parfois toutes les dents) - Hypoplasie du ciment
- Meilleure éruption des dents définitives
- Marche tardive, démarche dandinante, petite taille, dolichocéphalie
- Myopathie
- Amélioration après la puberté, mais aspect caractéristique d'hyperclarté en forme de « langue » sur les RX de genoux
- Possible craniosténose

➤ Forme de l'adulte

- Découverte vers 40-50 ans à l'occasion de fractures de « fatigue » récurrentes et/ou ou ne consolidant pas bien...
- Tarse, métatarse++
- Fissures fémorales voire fractures fémorales « atypiques »
- Parfois ATCD dès l'enfance (problèmes dentaires, fractures)
- CCA+++ chez patients jeunes
- Syndrome polyalgique

Hypophosphatasie

- **Examens**

- Contrairement au rachitisme
- **Ca et P = N, et PAL basse au lieu d'être augmentée!**
- Hypercalcémie fréquente dans l'enfance
 - Dyssynergie entre l'absorption intestinale et le déficit de minéralisation
- Hyperphosphatémie (50% enfant et adulte/↑ TRP)

- **Traitement**

- Pas de traitement défini
- Tériparatide chez une femme...
- Eviter chez l'enfant la supplémentation en vitamine D et calcium
- Parfois enclouage
- Soins dentaires

- **TNSALP recombinante+++ (Asfotase Alpha): Strensiq®**

- SC 3 X par semaine
- Indications encadrées: enfants et adultes si début dans l'enfance/manifestations osseuses

L'ostéogénèse imparfaite (OI) de l'adulte vue par le rhumatologue



Est-ce une OI?

- Femme 25 ans
- Non ménopausée
- Fractures vertébrales dans les suites d'une grossesse...

- Homme 25 ans
- Fracture vertébrale après avoir soulevé un ami lors d'un festival...

- DMO +/- basse

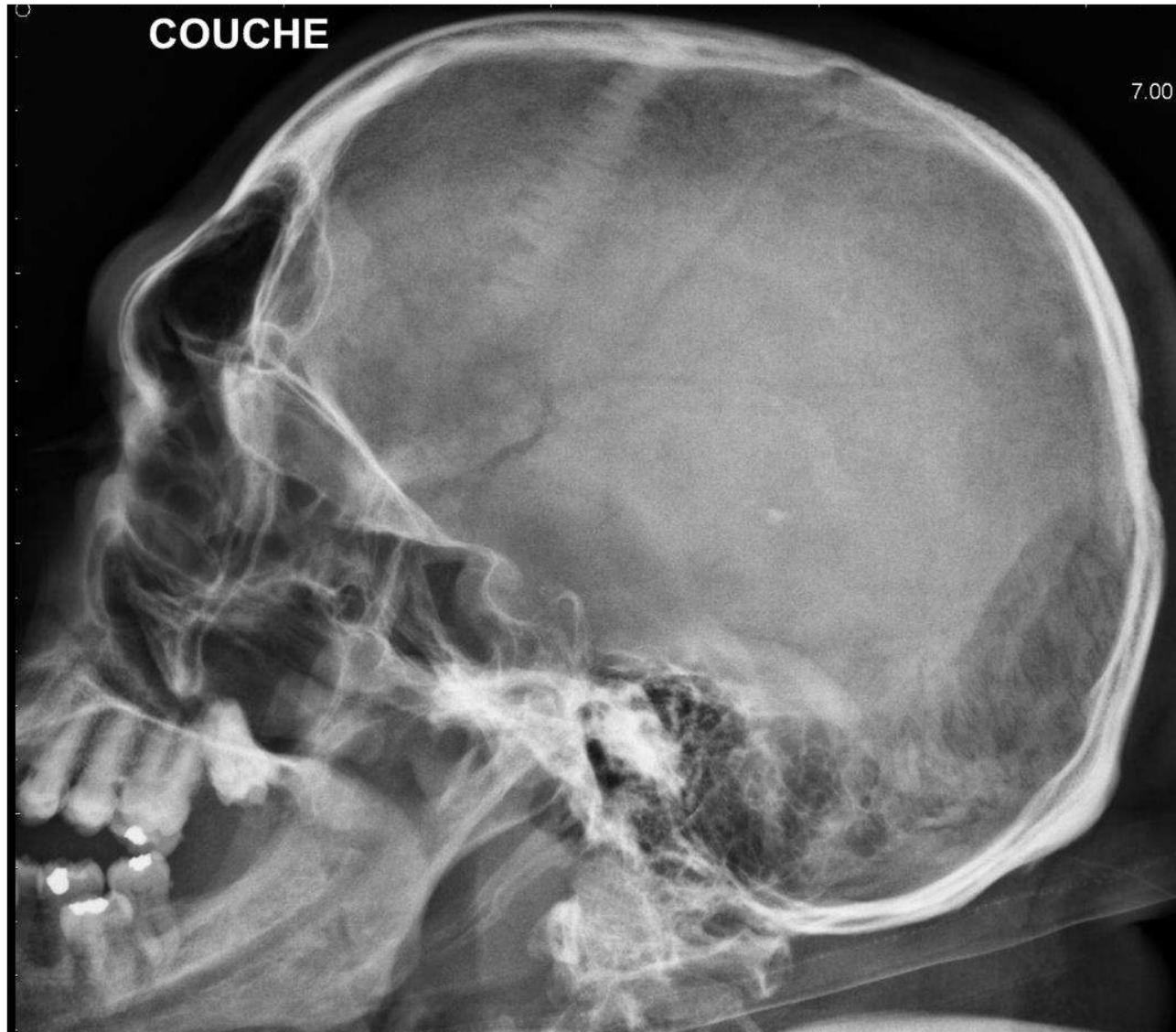
Absence de critères diagnostiques cliniques d'OI

- Plusieurs fractures de fragilité avant 20 ans (>3)
- Un des signes suivants
 - Sclérotiques bleues
 - Scoliose
 - Dentinogénèse imparfaite
 - Hyperlaxité
 - Un membre de la famille atteint d'ostéogénèse imparfaite
 - Os wormiens
- Tscore < -2.5 à un site



Cundy T.
Calcified Tissue International 2012

Os Wormien

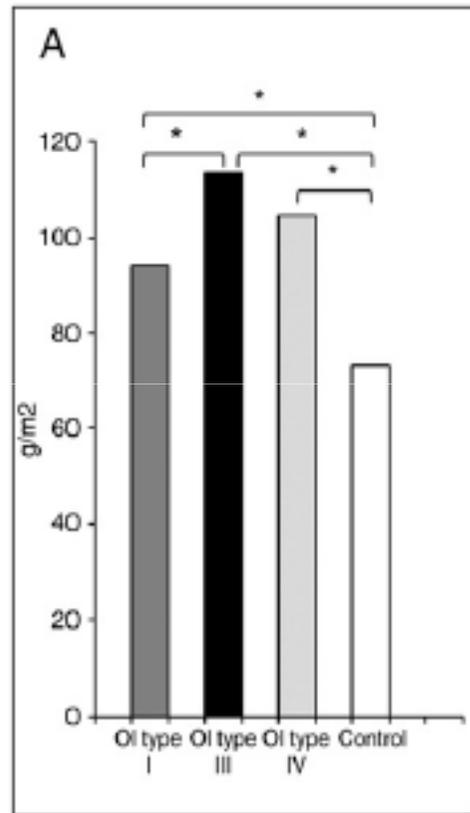


Troubles de l'audition

- 59% des OI adultes ont une diminution de l'audition
- 19% ne s'en rendent pas compte
- Débute entre 20 et 40 ans
- S'aggrave avec l'âge
- D'origine mixte
- Peut être améliorée par la chirurgie dans certains cas

➤ **Adresser les patients en ORL**

Manifestations cardiaques de l'OI



Taille du ventricule gauche ↑

Echographie chez 99 patients OI de 45 ans

Pression artérielle systolique ↑

Taille de l'aorte ↑

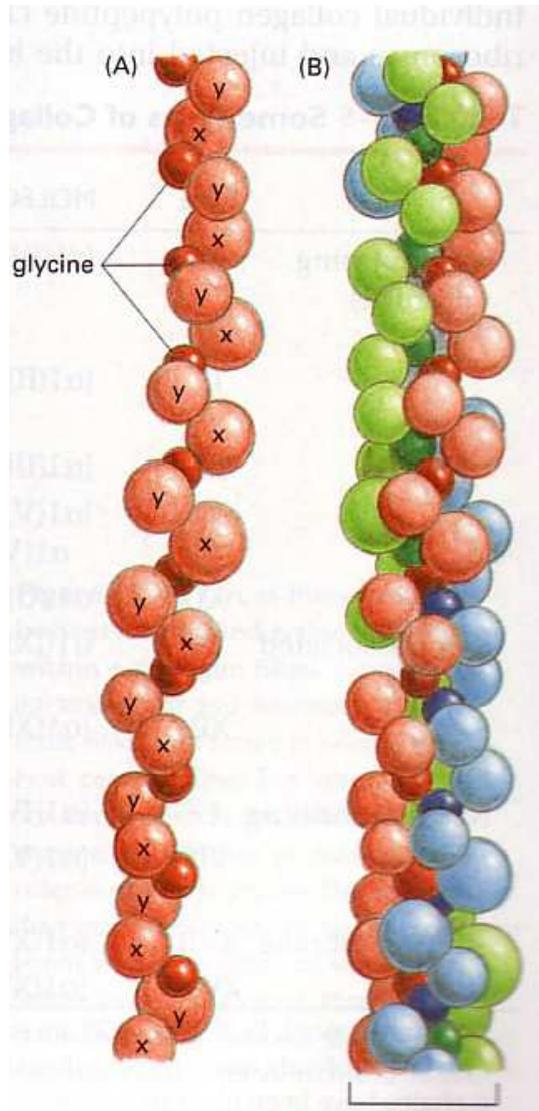
Régurgitation aortique 20% des cas

➤ **Faire une échocardiographie**

Le rhumatologue voit essentiellement des formes dominantes liées aux mutations du Collagène I

- **Type I**
 - Nombre de fractures \pm importants dans l'enfance
 - Taille normale
 - Signes extra osseux \pm associés
 - Densité osseuse variable \pm corrélée au nombre de fractures
 - Très rares fractures après la fin de la croissance
- **Type III/IV**
 - Petites tailles
 - Fauteuil roulant du fait des déformations osseuses + secondaires aux interventions orthopédiques
 - Scoliose majeure
 - Persistance de fractures à l'âge adulte

Différentes mutation des gènes collagène I dans l'OI



Hétéro trimère :

2 chaînes $\alpha 1$ codées par *COL1A1* (chr. 17)

1 chaîne $\alpha 2$ codée par *COL1A2* (chr. 7)

51 exons /gène, 338 triplets par chaîne

Rôle de glycine (1/3 aa) dans l'enroulement de l'hélice

Haplo insuffisance : mutation sur *COL1A1*
induisant une destruction de l'ARN → Type 1

Mutation hélicale : substitution d'une glycine par
un autre acide aminé : formation d'un collagène de
mauvaise qualité → Type III ou IV

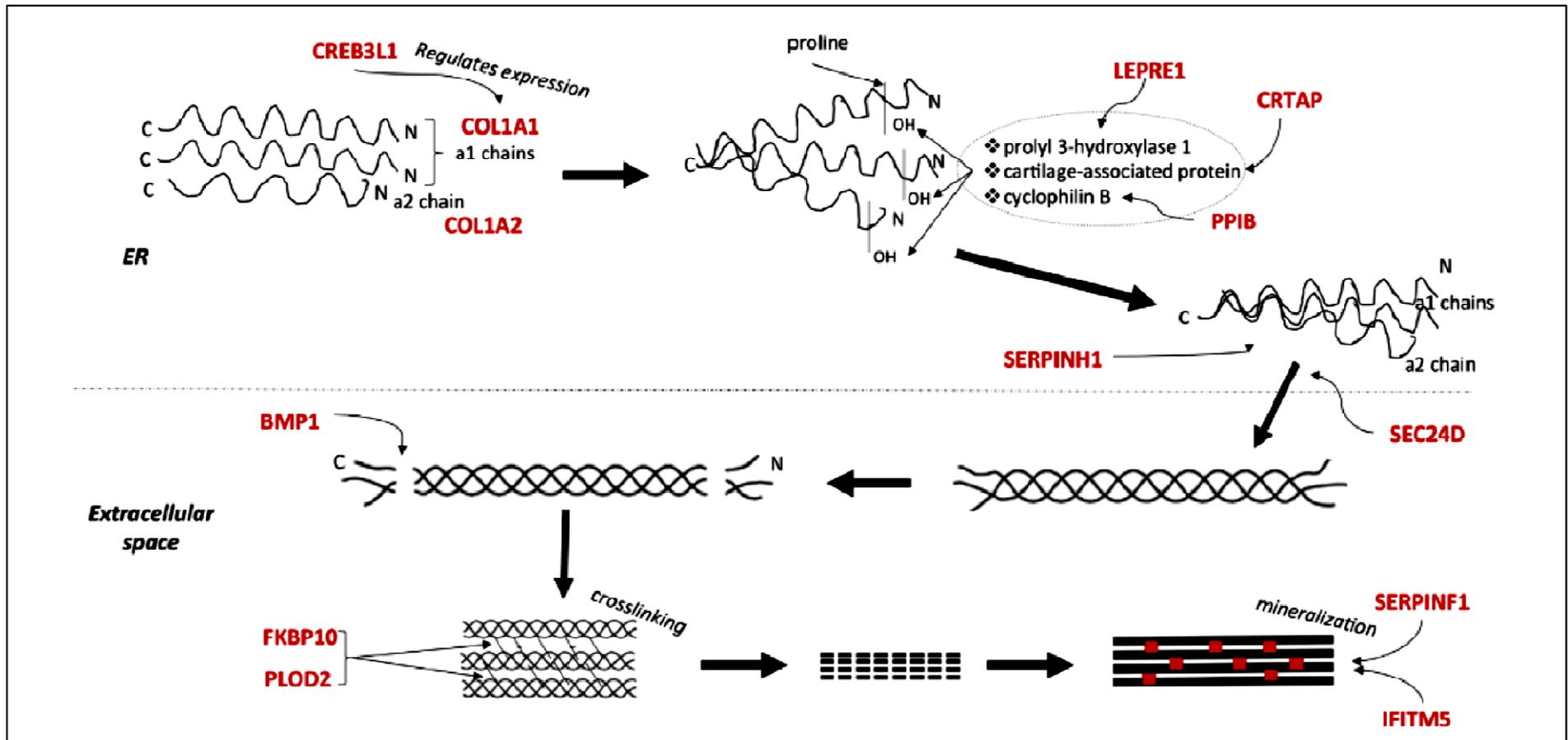


Table 1 – Classification of OI.

Name	Type	Pattern of inheritance	Locus or gene	Protein	Protein function
Non-deforming form	Type 1	AD	COL1A1 COL1A2	a1 chain of type 1 collagen a2 chain of type 1 collagen	
Perinatal lethal form	Type 2	AD, AR	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PP1B	a1 chain of type 1 collagen a2 chain of type 1 collagen Cartilage-associated protein Prolyl 3-hydroxylase 1 Cyclophilin B	Hydroxylation of proline in the a1 and a2 chains
Progressively deforming form	Type 3	AD, AR	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PP1B SERPINH1 BMP1 FKBP10 PLOD2 SERPINF1 SP7 WNT1 TMEM38B CREB3L1 SEC24D	a1 chain of type 1 collagen a2 chain of type 1 collagen Cartilage-associated protein Prolyl 3-hydroxylase 1 Cyclophilin B Heat-shock protein 47 Bone morphogenetic protein 1 Peptidyl prolyl isomerase FKBP65 Lysyl hydroxylase 2 Pigment epithelium-derived factor Osterix Wingless family member 1 Trimeric intracellular cation channel subtype B cAMP response element-binding protein 3-like 1 Protein-component of the COPII complex	Hydroxylation of proline in the a1 and a2 chains Assembly and stability of the triple helix of collagen Cleavage of the collagen C-terminal domain of procollagen Crosslinking of collagen chains Bone mineralization Osteoblast differentiation Osteoblast differentiation and function Intracellular calcium release Regulation of the expression of COL1A1 Regulation of the secretion of matrix proteins Export of procollagen from the endoplasmic reticulum
Moderate form	Type 4	AD, AR	COL1A1 COL1A2 CRTAP PP1B FKBP10 SERPINF1 WNT1 SP7	a1 chain of type 1 collagen a2 chain of type 1 collagen Cartilage-associated protein Cyclophilin B Peptidyl prolyl isomerase FKBP65 Pigment epithelium-derived factor Wingless family member 1 Osterix	Hydroxylation of proline in the a1 and a2 chains Crosslinking of collagen chains Bone mineralization Osteoblast differentiation and function Osteoblast differentiation
With calcification of the interosseous membranes and/or hypertrophic callus	Type 5	AD	IFITM5	Bone-restricted ifitm-like protein	Bone mineralization

OI: osteogenesis imperfecta, AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive.

Histologie de l'Ostéogénèse Imparfait

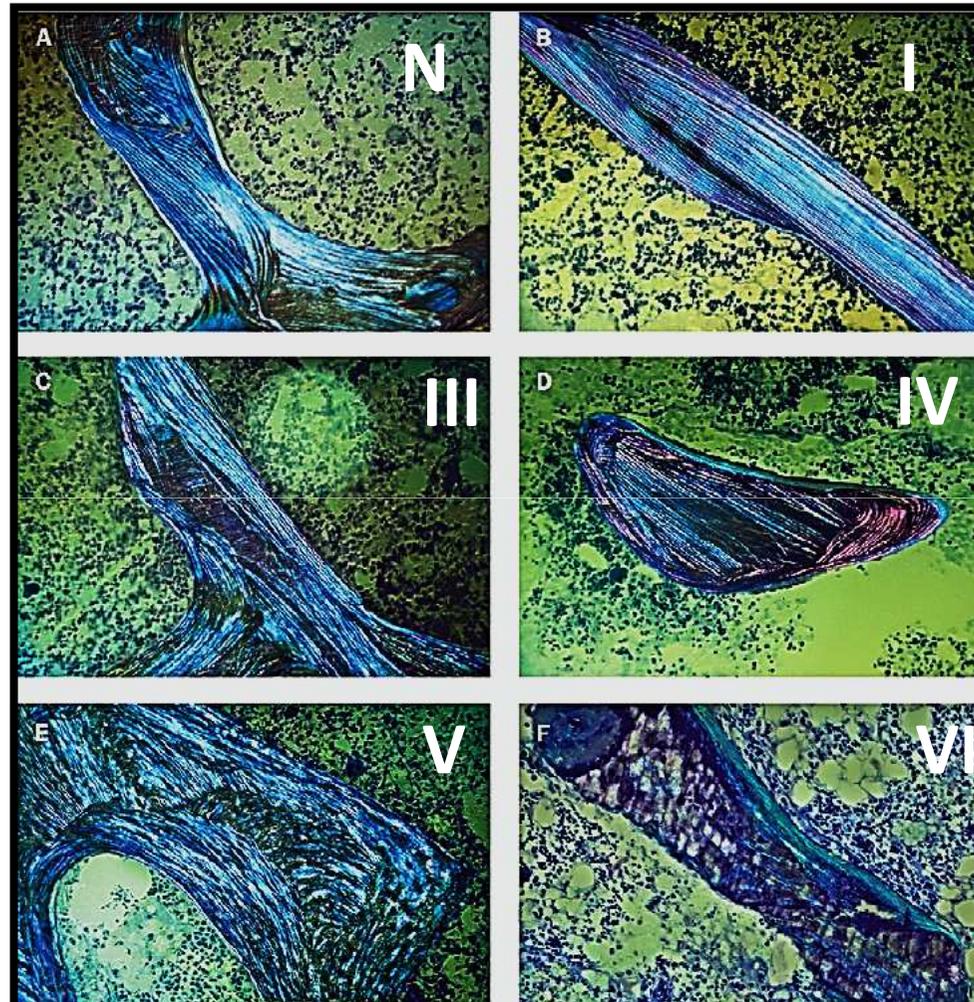


Figure 1: Bone lamellation pattern as seen under polarised light

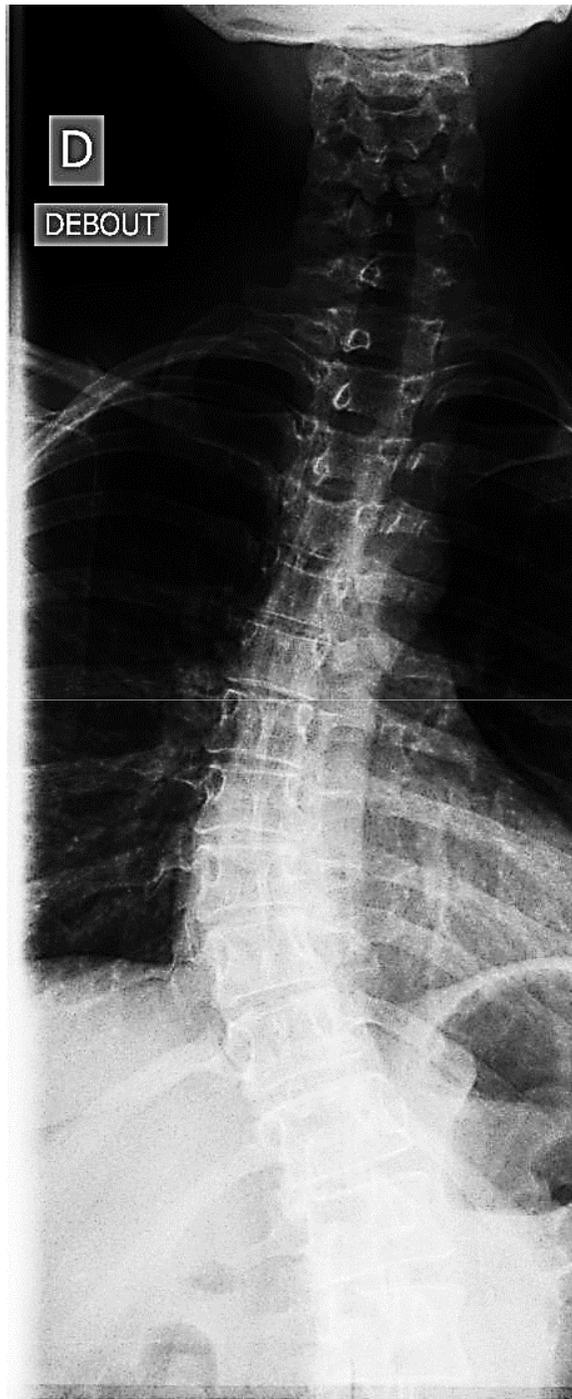
(A) Healthy control. (B) Osteogenesis Imperfecta type I; lamellae are thinner than normal, but lamellation is smooth. (C) Osteogenesis Imperfecta type III; lamellation is slightly irregular. (D) Osteogenesis Imperfecta type IV; lamellation is similar to type III disorder. (E) Osteogenesis Imperfecta type V; mesh-like pattern. (F) Osteogenesis Imperfecta type VI; fish-scale pattern.

Quelle prise en charge en dehors des traitements par BP?

- Apports en calcium
- Supplémentation en vitamine D
- Prise en charge de la douleur
- Contrôle des autres facteurs de risque osseux (ménopause, CTC...)
- Activité physique adaptée...
- Surveillance extra-osseuse

Prise en charge des douleurs

- Prise en charge difficile
- Douleurs liées à des micro- fissures répétées dans les OI III ?
- Douleurs rachidiennes
- Centre antidouleur
- MPR
- Physiothérapie







Indication des BP dans l'OI chez l'enfant ?

- Fracture vertébrale
- 2 ou 3 fractures à bas niveau d'énergie des os longs et Z score < -2
- Surtout dans les formes familiales
- En pratique, aussi parfois dans les formes modérées

Pamidronate

	Dosage	Frequency
Age (years)		
<2.0	0.5 mg/kg per day for 3 days	Every 2 months
2.0–3.0	0.75 mg/kg per day for 3 days	Every 3 months
>3.0	1.0 mg/kg per day for 3 days; maximum dose 60 mg/day	Every 4 months

Acide zolédronique: 0.0125 mg/kg puis 0.1 mg/kg tous les 6 mois



Indication des BP dans l'OI adulte ?

- **Fractures récentes**
- Une perte osseuse significative?
 - Attention à la ménopause
- Ne sont pas des indications :
 - les douleurs
 - La progression de la surdité

Les recommandations OI et grossesse

- Peu ou pas d'allaitement
- Maintenir un taux de vitamine D à 30 ng/ml
- Pas de tératogénicité démontrée de prise antérieure de BP mais arrêter si patiente traitée
 - Au mieux 6 mois avant (consensus professionnel)

Les traitements anabolisants sont ils envisageables dans l'OI?

Anaboliques osseux et OI

- **Tériparatide**

- CI si cartilage de conjugaison non fusionnés
- Peu d'essais
- Semble favorable sur la DMO dans le type 1 mais pas dans les type 3 ou 4

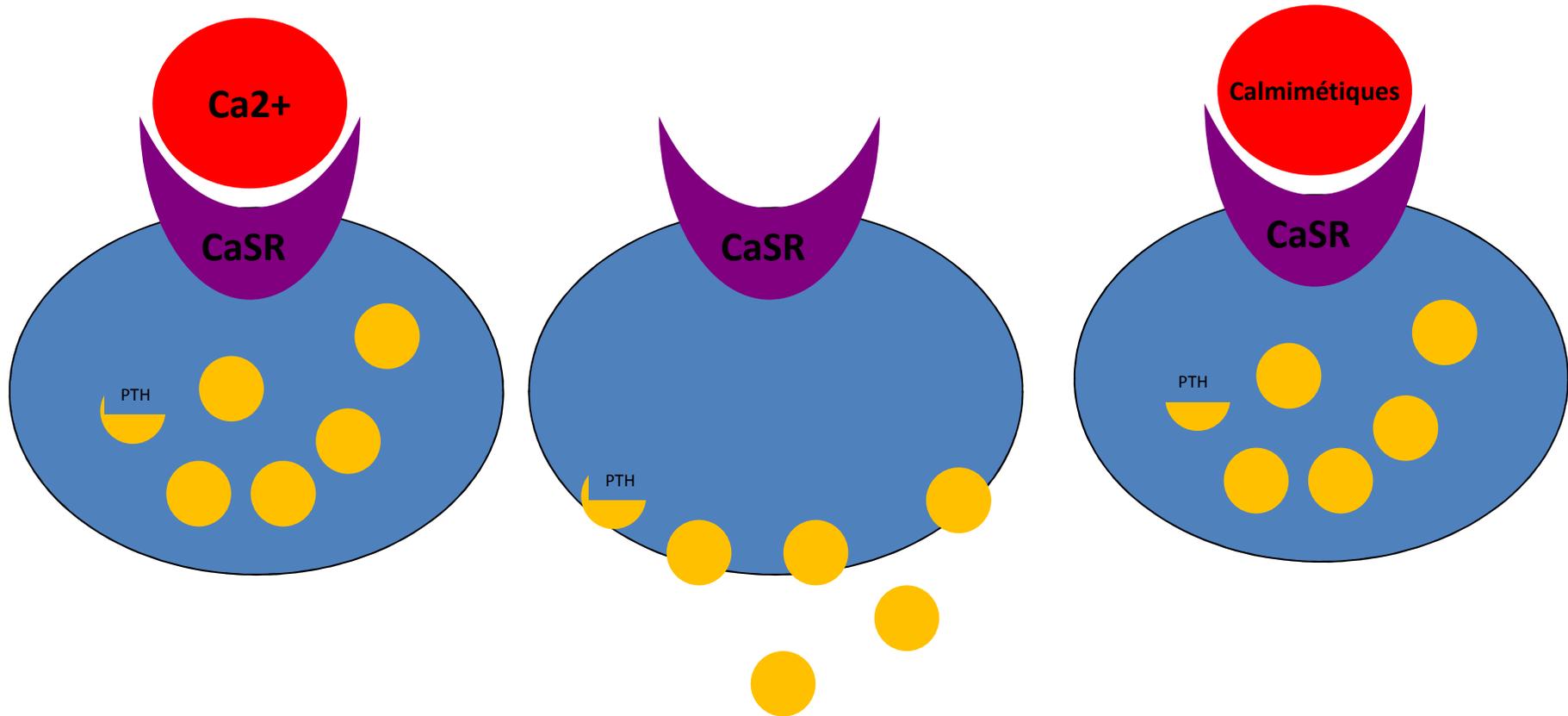
- **Ac anti-sclérostine**

- Pas de RCT chez l'homme

- **Traitements combinés?**

- Patiente de 61 ans adressée pour poussée de CCA
- Ca = 2.75 mmol/l, P = 1 mmol/l
- PTH = 29 pg/ml (N<28), D = 32 ng/ml
- Diagnostic?
- Il manque la calciurie...
- FeCa < 1%
- Mutation inhibitrice du CasR
 - AD
- **Hypercalcémie- hypocalciurie familiale type 1**
- **Pas de chirurgie des parathyroïdes**
- Cinacalcet?

Le Ca^{2+} se comporte comme une hormone

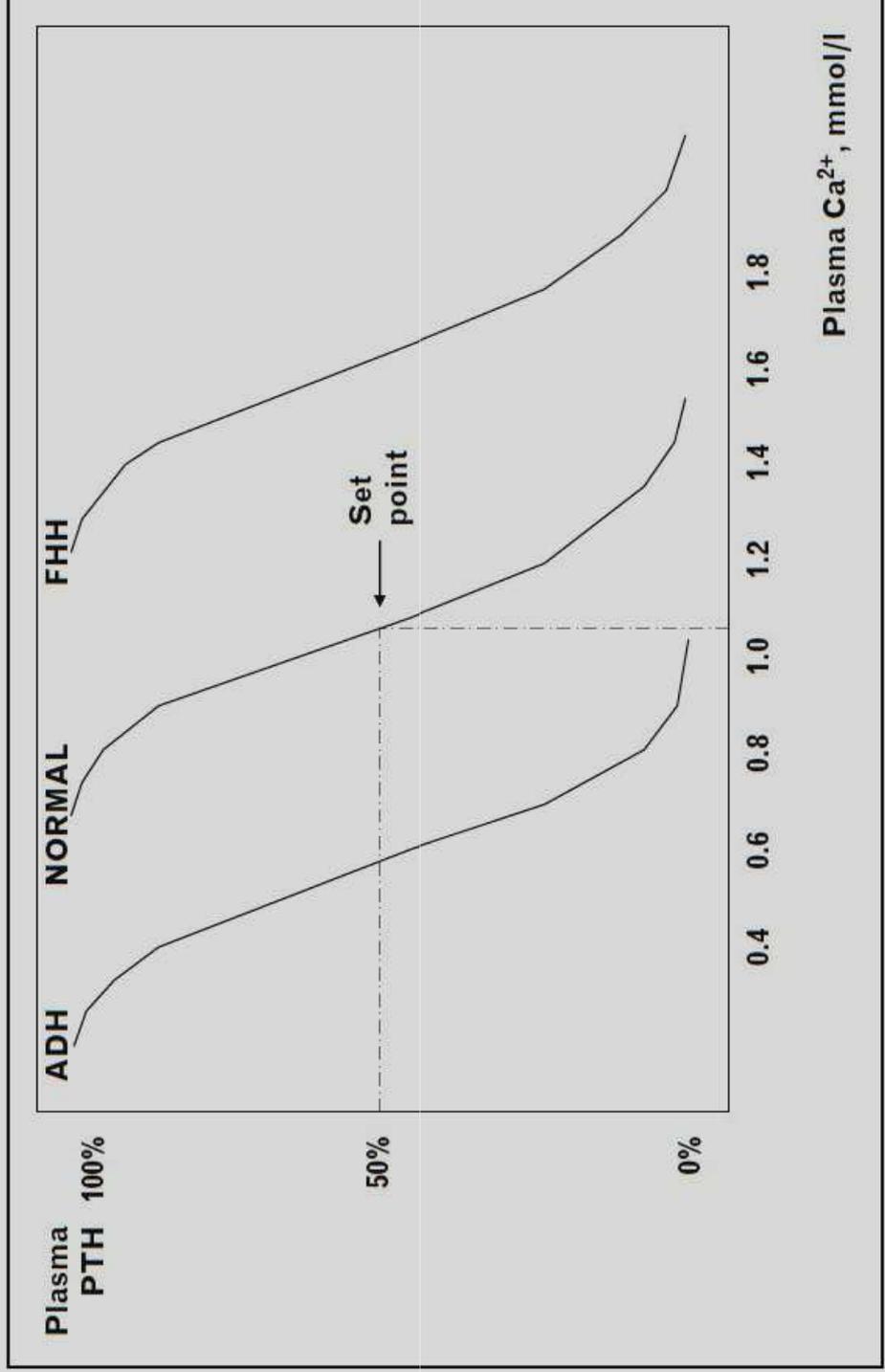


Hypercalcémie

Hypocalcémie

calcimimétiques

Figure 2 Sigmoid relation between the plasma Ca^{2+} and plasma parathyroid hormone levels in normal state, in autosomal dominant hypocalcaemia, and in familial hypocalciuric hypercalcaemia



Set point is defined as the calcium level that produces half-maximal inhibition of PTH secretion. ADH, autosomal dominant hypocalcaemia; FHH, familial hypocalciuric hypercalcaemia; PTH, parathyroid hormone. Adapted with permission from [21].

Ostéoporose juvéniles idiopathiques

- Quand demander une recherche de mutation génétique dans l'ostéoporose?

Vous avez éliminé les principales causes d'ostéoporose...

- Médicaments

- ✓ Anti-aromatases
- ✓ Agonistes de la Gn-Rh
- ✓ ...

- Hyperthyroïdie
- Hypogonadisme
- Hypercorticisme
- IMC < 19 kg/m² et anorexie

- Alcoolisme
- Tabagisme

- Polyarthrite rhumatoïde
- Maladies inflammatoires

- Maladies digestives
 - ✓ MICI
 - ✓ Maladie cœliaque
 - ✓ Malabsorption
 - ✓ Chirurgie bariatrique

- Hémochromatose
- Thalassémie

- Corticoïdes
- Hyperparathyroïdie primitive

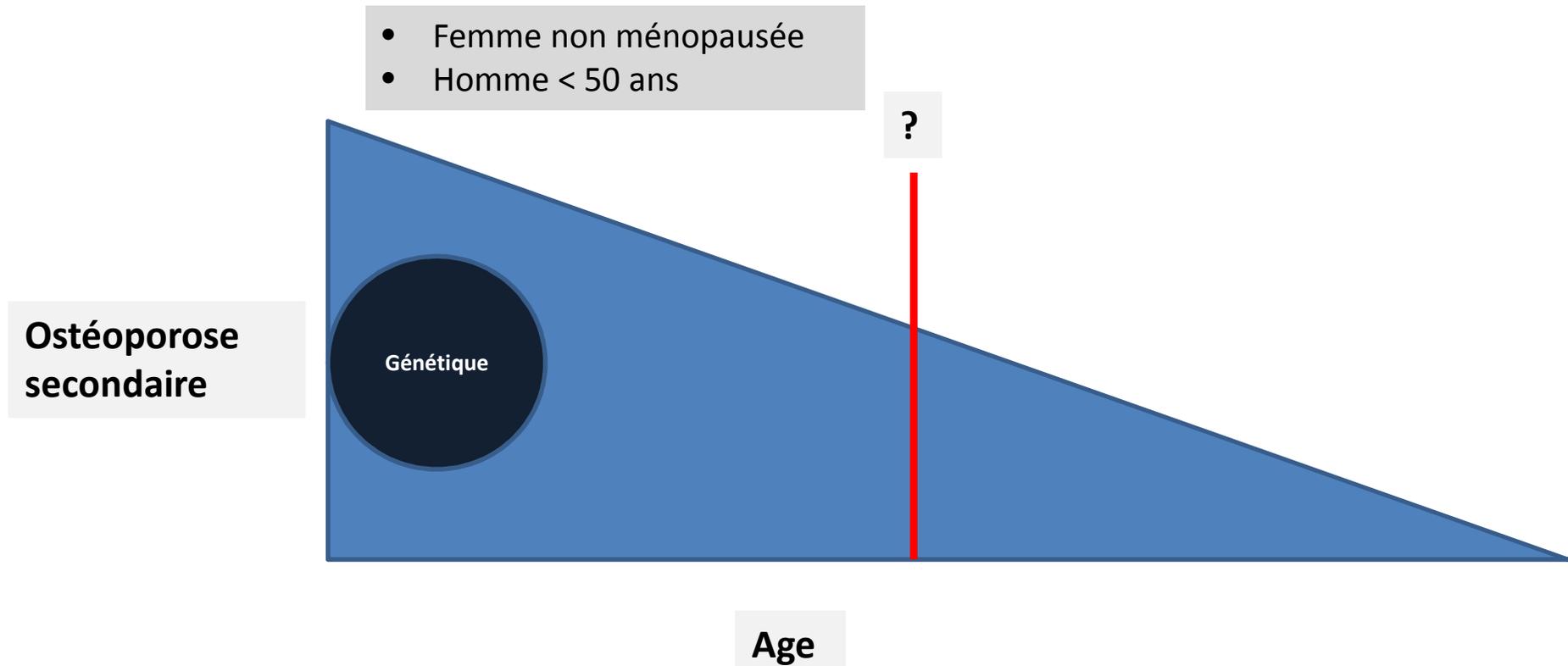
- BPCO
- Mucoviscidose

- Mastocytose

- Hépatopathies
 - ✓ CBP
 - ✓ Transplantation

- Maladies génétiques
 - ✓ OI
 - ✓ Marfan...

Quand « élargir » le bilan?



Ostéoporose juvénile idiopathique: *LRP5 - WNT1- PLS3- COL1A1- COL1A2*

Conclusion

- **Rachitismes**
 - XLH
 - Hypophosphatasie
- **Ostéogénèse imparfaite**
- **Mutations du CaSR**
 - Hypercalcémie-hypocalciurie familiale
- **Ostéoporoses « idiopathiques »**

Bilan « minimal »

- NFS
- CRP
- Electrophorèse des protides
- Transaminases, GGT, P alcalines
- Clairance créatinine

- Ca, P
- 25 OH vitamine D

**Selon
le
contexte**

- PTH
- TSH
- Cortisolurie des 24h
- Calciurie des 24h
- Ferritine, coefficient de saturation la transferrine
- Ac anti-transglutaminases
- Tryptase sérique...

- Testostérone
- LH

- Estradiol, FSH, LH