



Diabète Phosphaté

Journée de la Société des Rhumatologues de l'Ouest

07/10/2023

Dr François ROBIN

CCA - CHU Rennes

Quand y penser ?

Cliniquement peu spécifique en lien avec l'ostéomalacie :

- **Symptômes généraux** : Asthénie, Fatigabilité, Impotence fonctionnelle majeure
- **Symptômes musculaires** : Myalgies
- **Symptômes osseux** : Douleurs profondes centrées sur structures osseuses
- **Rachitisme chez l'enfant/Ostéoporose chez l'adulte**

Intérêt du diagnostic biologique ++

Un petit point de définition...

Fuite rénale de phosphate par défaut de réabsorption

⇒ **Taux de Réabsorption du Phosphate < 85%**

⇒ **Transport rénal maximal de Phosphate inorganique/débit de filtration glomérulaire (T_{mPi}/GFR) < 0,8**

Un petit point de définition...

Fuite rénale de phosphate par défaut de réabsorption ($TRP < 85\%$, $TmPi/GFR < 0,8$)



Entraine une hypophosphatémie $< 0,8\text{mmol/l}$

Un petit point de définition...

Fuite rénale de phosphate par défaut de réabsorption ($TRP < 85\%$, $Tm_{Pi}/GFR < 0,8$)



Entraine une hypophosphatémie $< 0,8 \text{ mmol/l}$



Eliminer causes médicamenteuses (diurétiques thiazidiques, BP récent, furosémide, indapamide, diamox, fer carboxymaltose (ferinject))

Un petit point de définition...

Fuite rénale de phosphate par défaut de réabsorption ($TRP < 85\%$, $Tm_{Pi}/GFR < 0,8$)



Entraine une hypophosphatémie $< 0,8 \text{ mmol/l}$

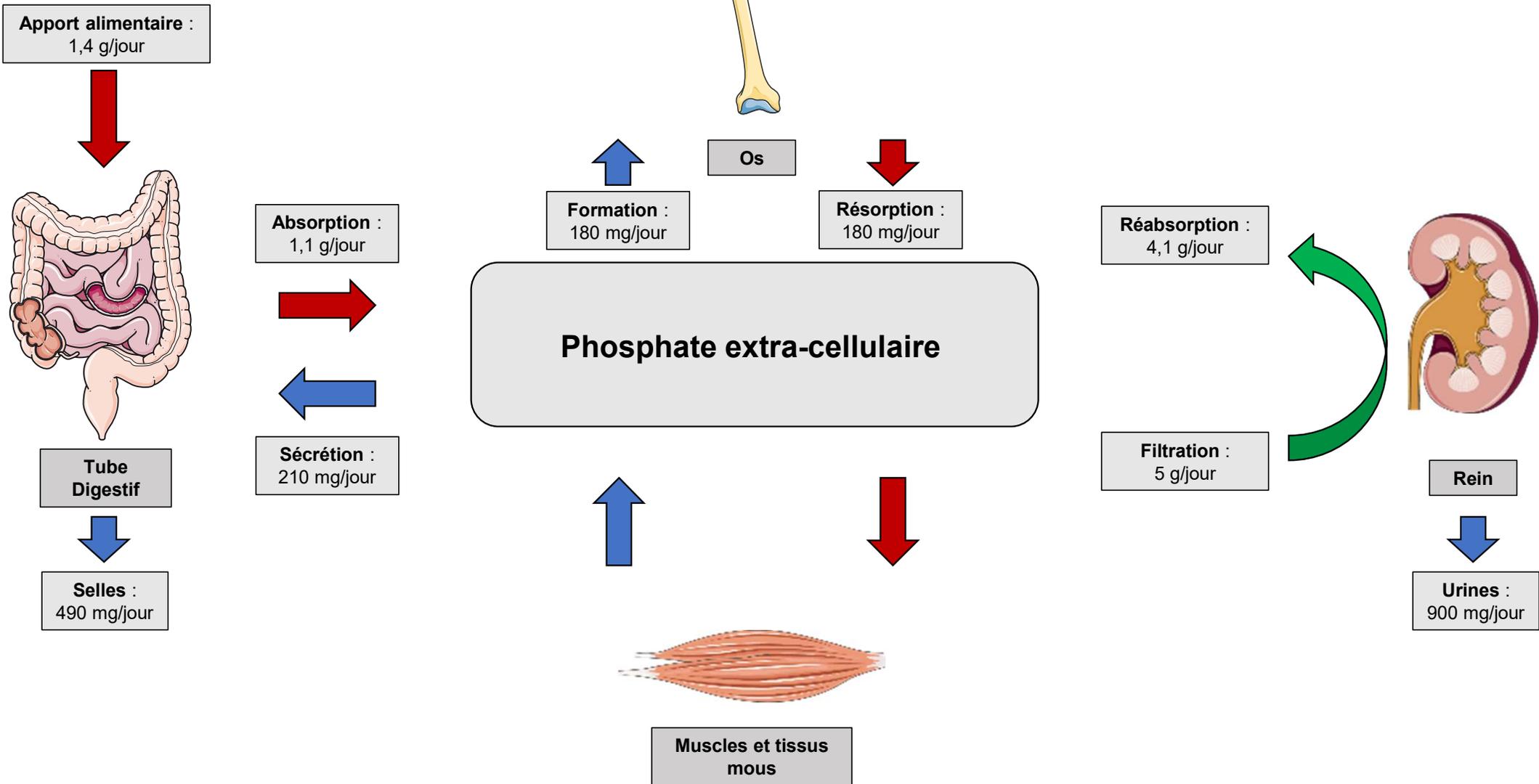


Eliminer causes médicamenteuses (diurétiques thiazidiques, BP récent, furosémide, indapamide, diamox, fer carboxymaltose (ferinject))

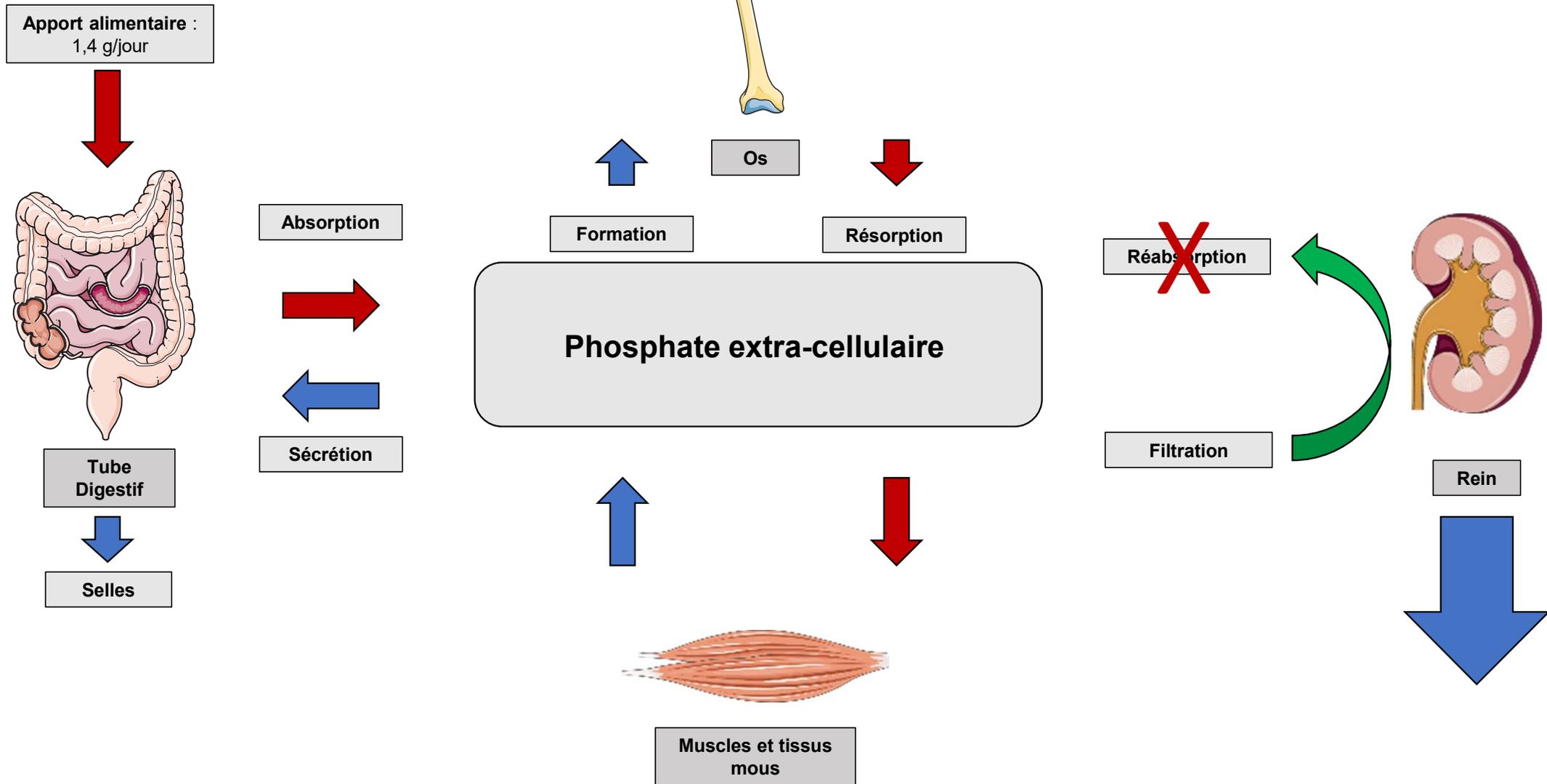


Mécanisme d'adaptation : recherche du phosphate ailleurs dans l'organisme

Métabolisme du phosphate

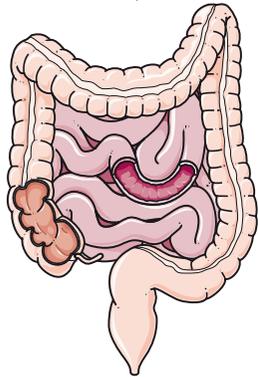


Diabète Phosphatée...



Conséquences osseuses

Apport alimentaire :
1,4 g/jour

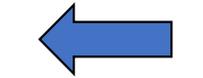


Tube Digestif



Selles

Absorption

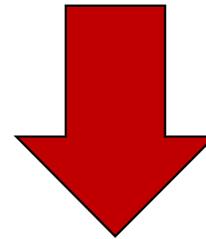


Sécrétion

Formation



Os



Résorption

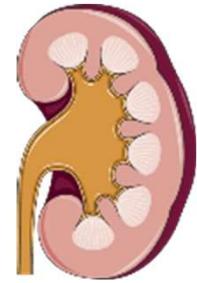
Manque de Phosphate : Ostéomalacie
Déminéralisation osseuse

Phosphate extra-cellulaire

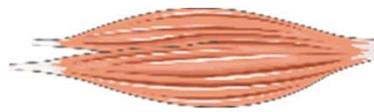
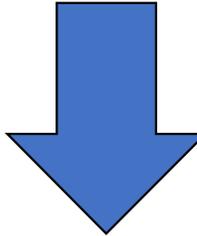
~~Réabsorption~~



Filtration



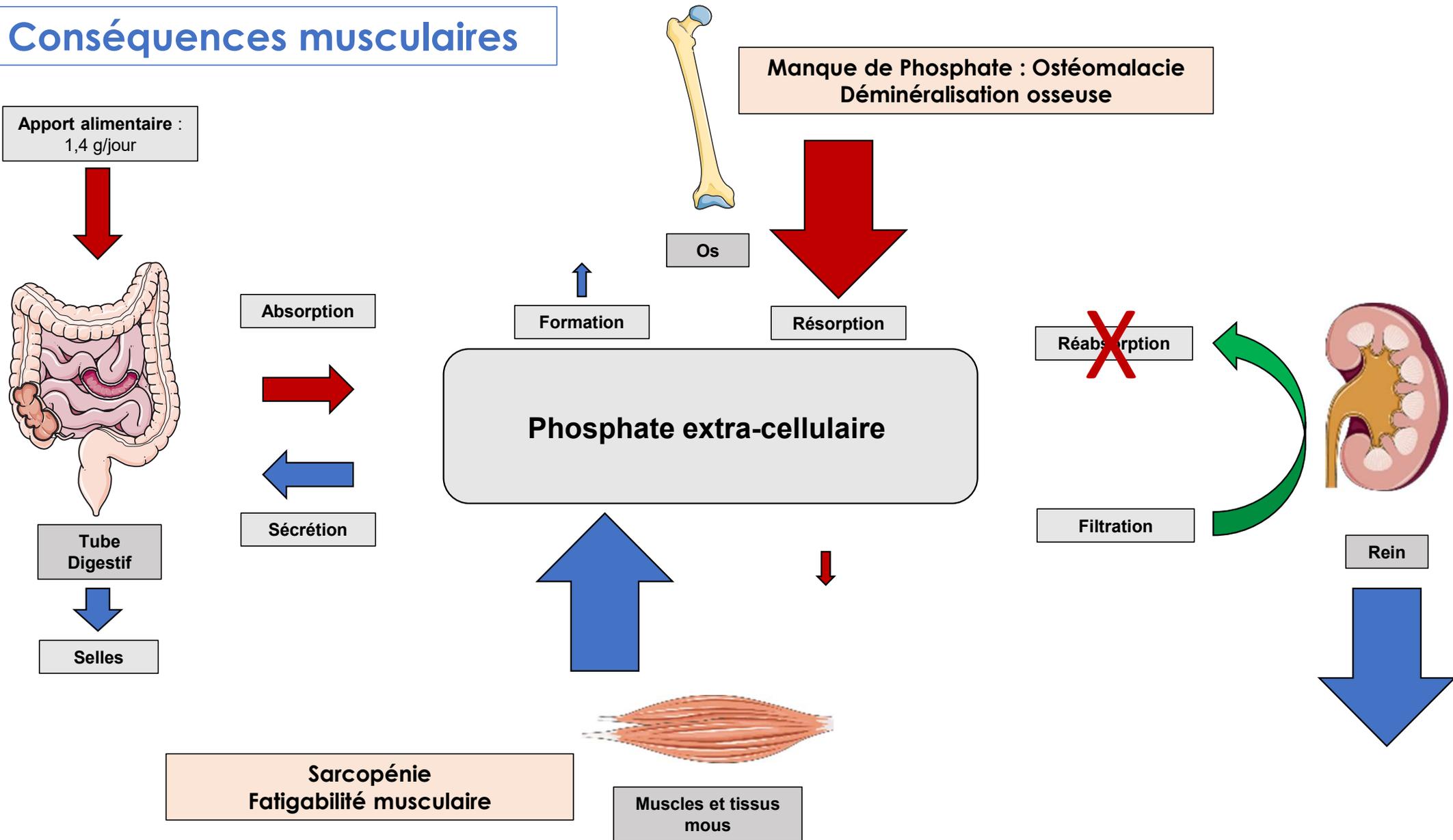
Rein



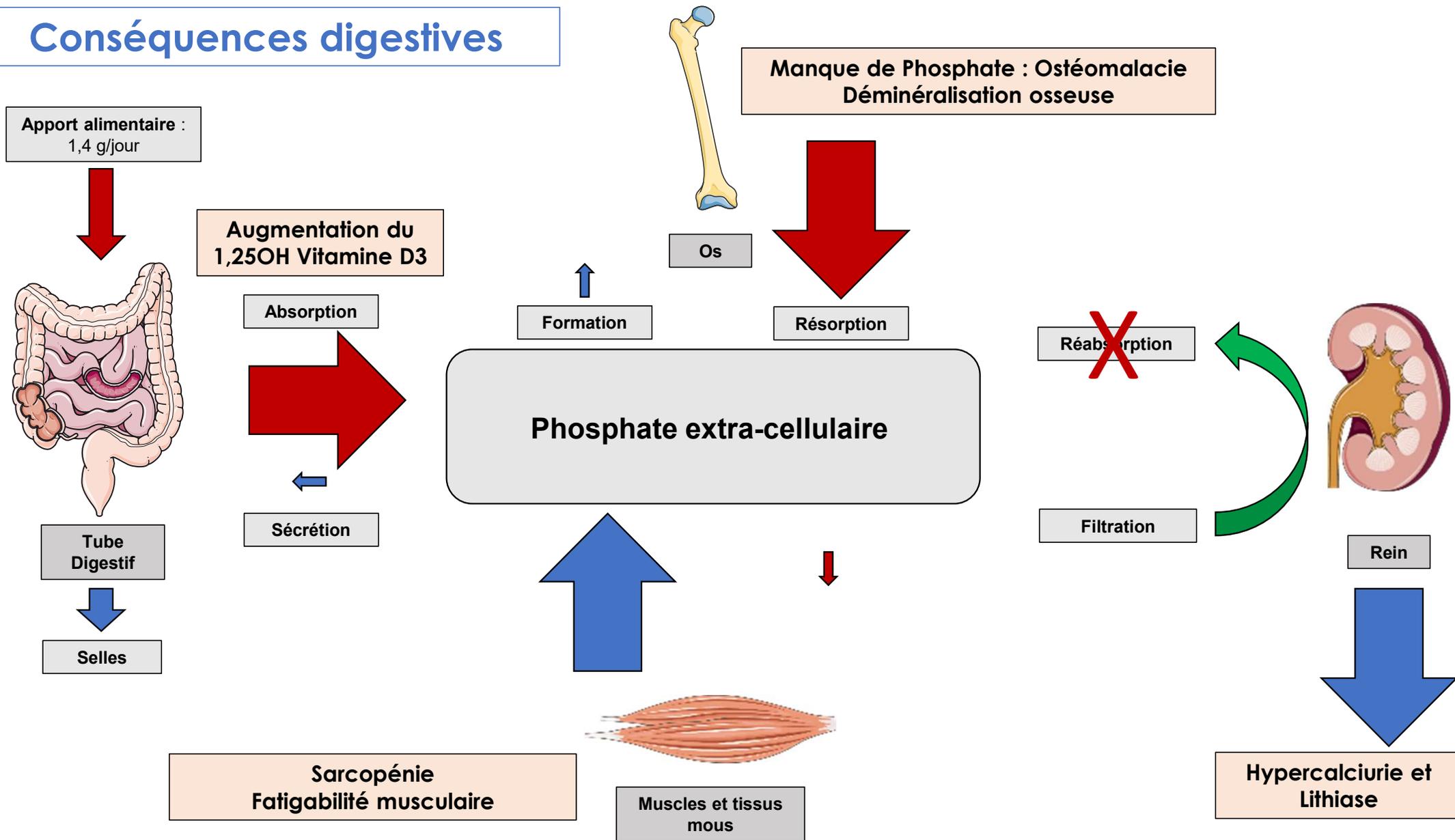
Muscles et tissus mous



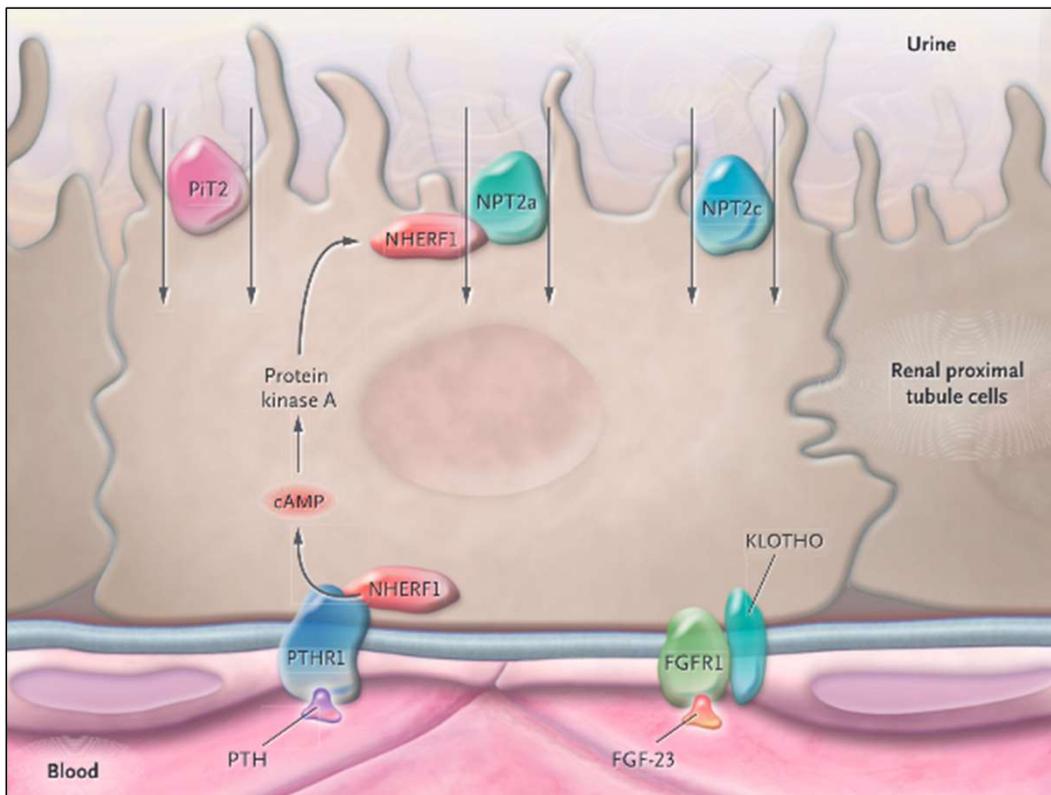
Conséquences musculaires



Conséquences digestives

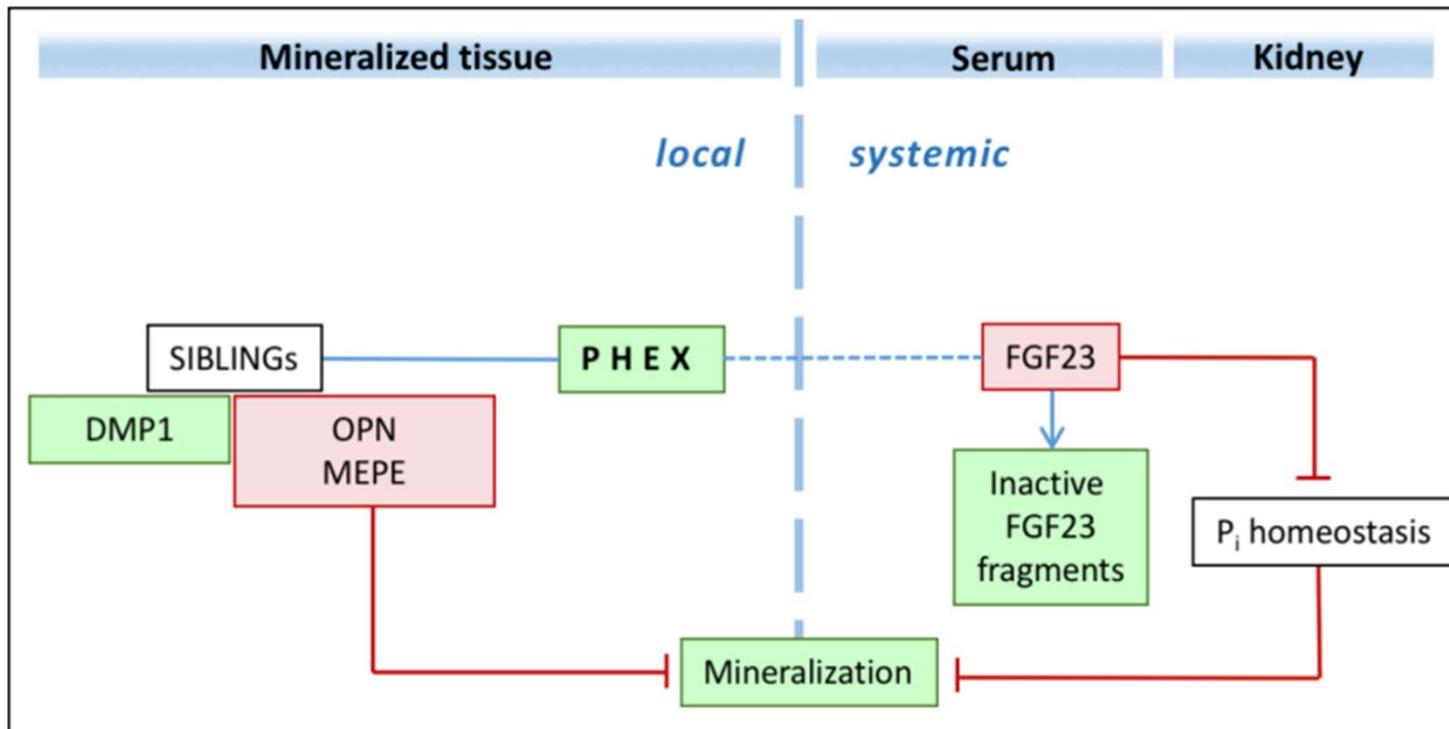


Diabète phosphaté, intérêt des études génétiques

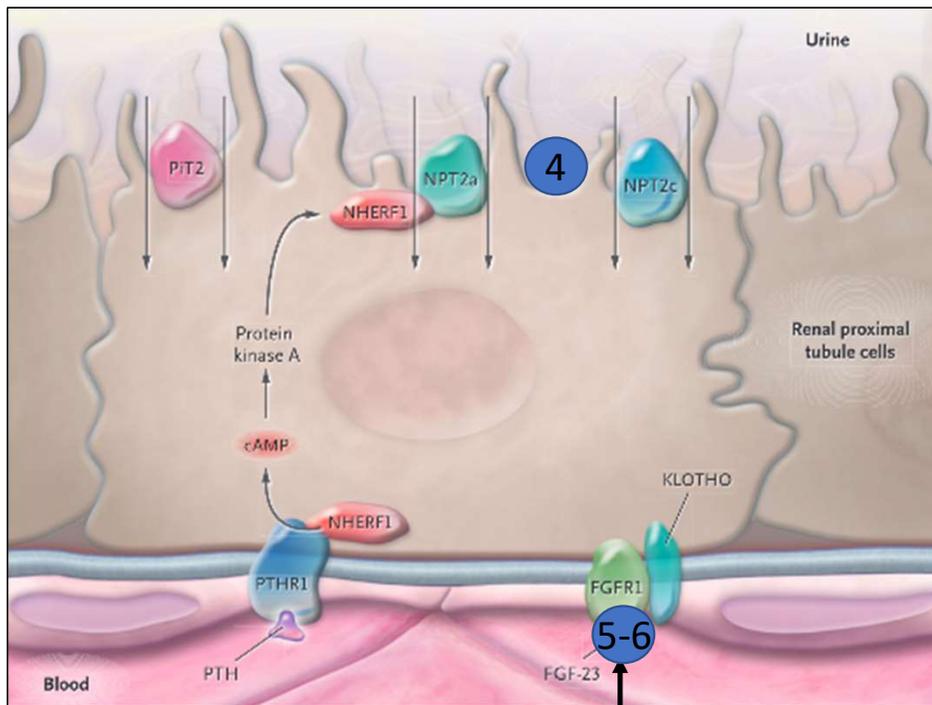


Gene	Function	Type of Mutation	Effect
<i>NPT2a</i>	Main renal phosphate transporter	Loss of function	Hypophosphatemia, renal lithiasis, bone demineralization
<i>NPT2b</i>	Phosphate transporter in the lung and intestine	Loss of function	Lung microlithiasis
<i>NPT2c</i>	Renal phosphate transporter	Loss of function	Hypophosphatemia, hypercalciuria, renal lithiasis, bone demineralization
<i>PiT1</i>	Phosphate transporter	Not identified	Not known
<i>PiT2</i>	Phosphate transporter	Not identified	Not known
<i>PTH1R</i>	PTH and PTH-related peptide receptor	Gain or loss of function	Gain of function: chondrodysplasia; loss of function: can be fatal in homozygotes
<i>GCMB</i>	Transcription factor mandatory for parathyroid gland development	Loss of function	Hypoparathyroidism
<i>NHERF1</i>	Protein that binds to NPT1a and PTH1R, modulates PTH-induced cyclic AMP production	Loss of function	Hypophosphatemia, renal lithiasis, bone demineralization
<i>FGF-23</i>	Phosphaturic factor, inhibitor of calcitriol production	Gain of function	Hypophosphatemia, bone demineralization
<i>KLOTHO</i>	FGF-23 coreceptor	Loss of function	Hyperphosphatemia, ectopic calcifications
<i>GALNT3</i>	Glycosylates FGF-23, which increases its stability	Loss of function	Hyperphosphatemia, ectopic calcifications
<i>PHEX</i>	Unknown, putative endopeptidase	Unknown	Hypophosphatemia, bone demineralization
<i>DMP1</i>	Transcription factor and secreted peptide	Loss of function	Hypophosphatemia, bone demineralization

Rôle des SIBLINGs



Etiologies des diabètes phosphatés



2
Active FGF23

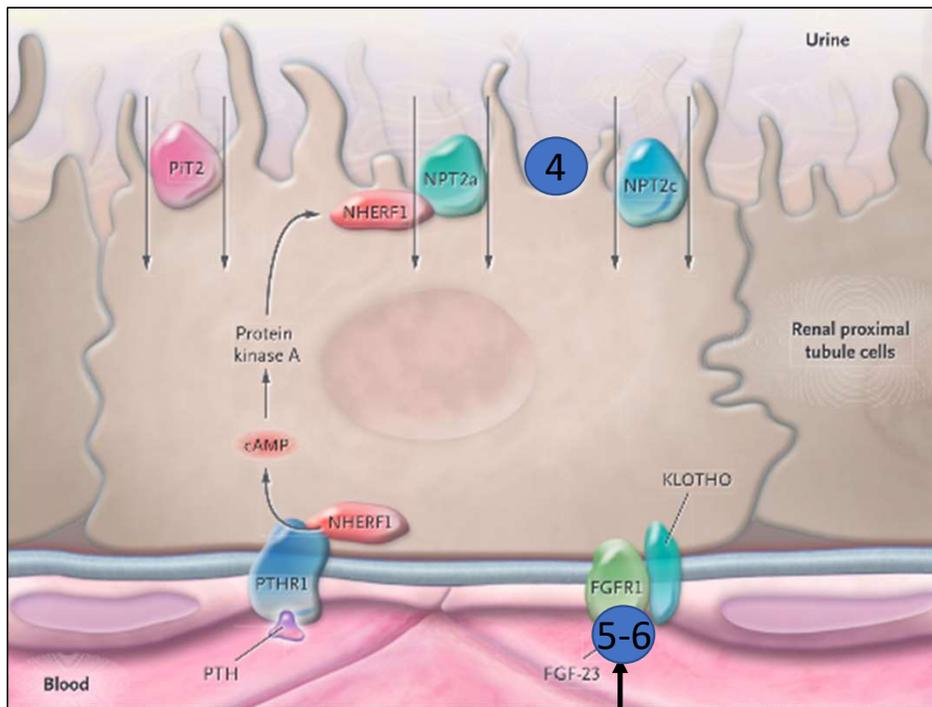
PHEX 1

DMP1 3

MEPE

- 1 Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial lié à l'X
- 2 Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant
- 3 Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif
- 4 Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie
- 5 Diabètes phosphatés oncogéniques (tumor-induced osteomalacia)
- 6 Syndromes tumor-induced osteomalacia-like :
Hémopathies, prostate, neurofibromatoses, dysplasie fibreuse

Etiologies des diabètes phosphatés



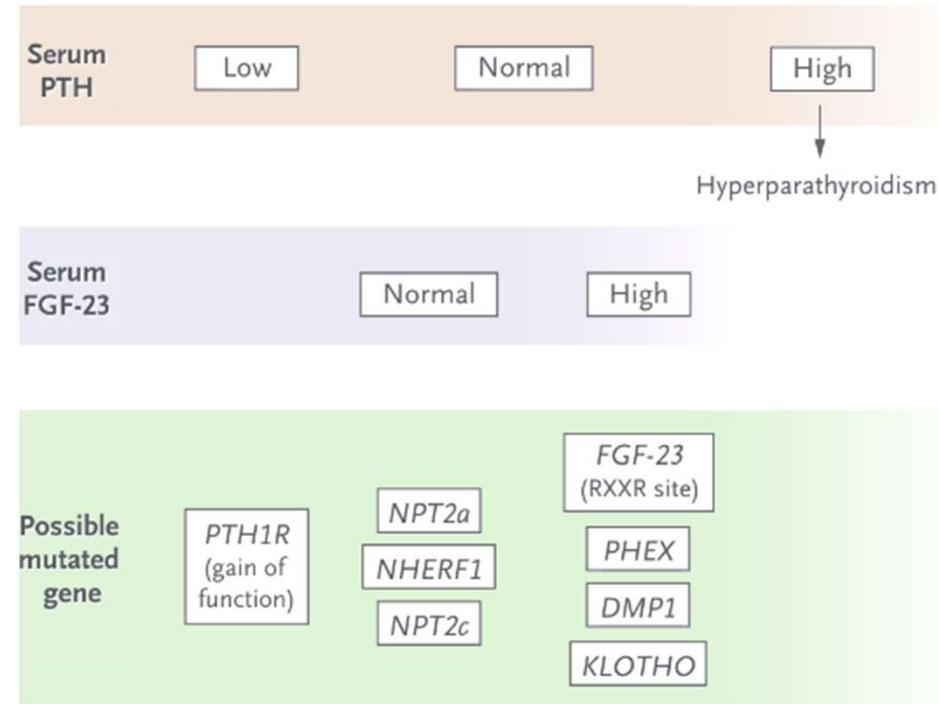
2
Active FGF23

PHEX 1

DMP1 3

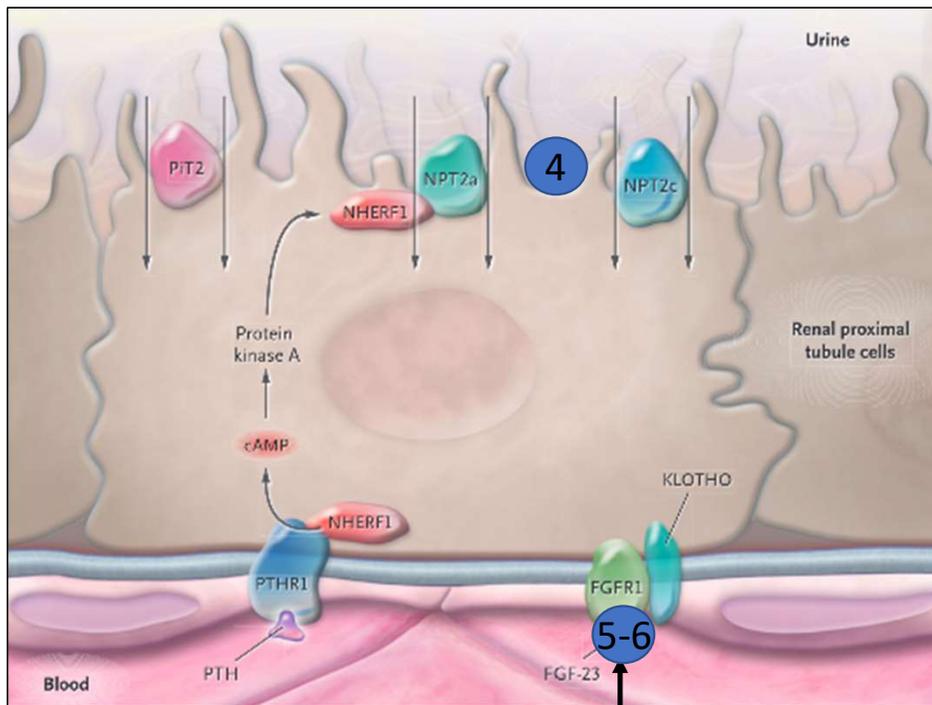
MEPE

Hypophosphatemia with Low TmP/GFR



Breuil V, et al. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012.
Prié D, et al. *N Engl J Med*. 2010.

Etiologies des diabètes phosphatés



Active FGF23

DMP1 3

MEPE

PHEX 1

1

Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial lié à l'X

2

Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant

3

Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif

4

Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie

5

Diabètes phosphatés oncogéniques (tumor-induced osteomalacia)

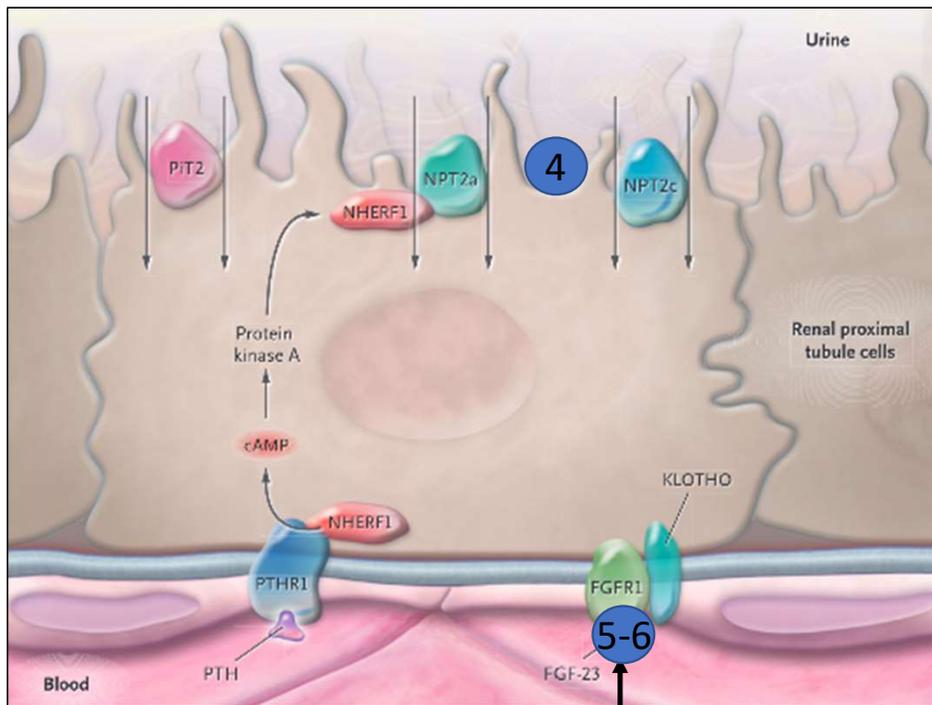
6

Syndromes tumor-induced osteomalacia-like :
Hémopathies, prostate, neurofibromatoses, dysplasie fibreuse

Présentation radiographique forme génétique



Etiologies des diabètes phosphatés



2
Active FGF23

PHEX 1

DMP1 3

MEPE

- 1 Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial lié à l'X
- 2 Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant
- 3 Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif
- 4 Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie
- 5 Diabètes phosphatés oncogéniques (tumor-induced osteomalacia)
- 6 Syndromes tumor-induced osteomalacia-like :
Hémopathies, prostate, neurofibromatoses, dysplasie fibreuse

Tumor-induced osteomalacia (TIO)

Sécrétion anormale de FGF23 par tumeurs mésenchymateuses (plus rarement MEPE, FGF7, SFRP4)

Revue de la littérature 2022 :

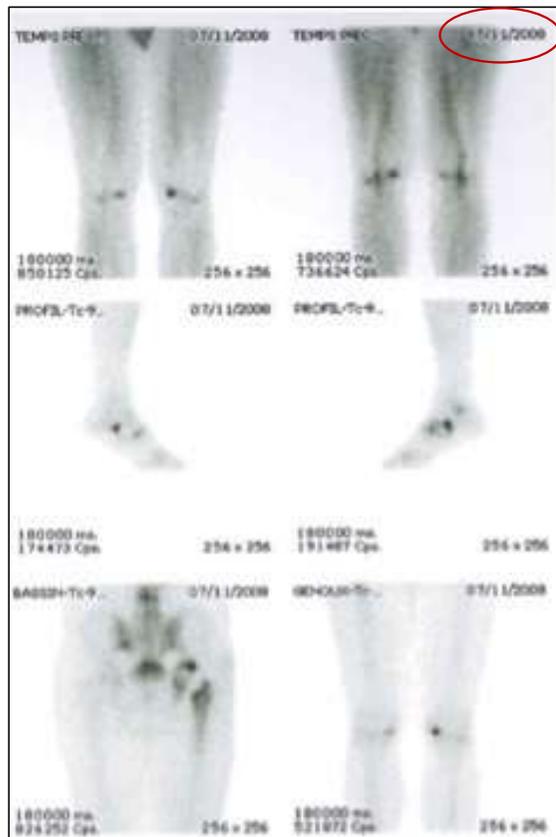
Localisations :

	Men (n = 661)	Women (n = 548)
Head, n; %	177; 26.7 ^a	186; 34.4
Shoulder, n; %	7; 1.1	6; 1.1
Upper limb, n; %	35; 5.3	30; 5.6
Chest, n; %	43; 6.5	38; 7.0
Abdomen, n; %	26; 3.9	22; 4.1
Lower limb, n; %	373; 56.3 ^a	266; 49.3

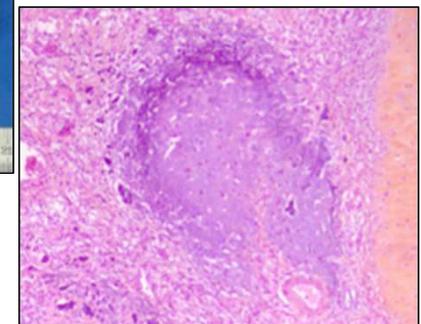
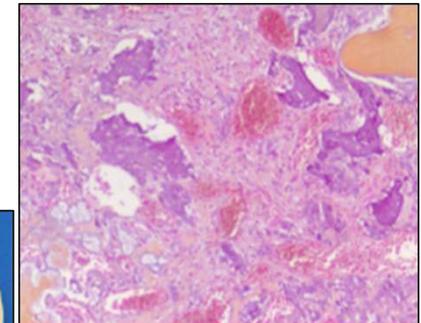
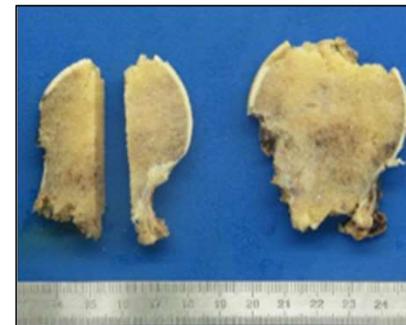
Types Histologiques :

Tumeurs mésenchymateuses phosphaturiantes : 79,9%
Hémangiopéricytomes : 9%
Tumeurs osseuses bénignes : 2,3%
TCG : 2,3%
Tumeurs nerveuses bénignes (shwannome) : 1%
Tumeurs cutanées bénignes : 1%
Autres non présentés <1% (plutôt tumeurs malignes et cancer solides)

Diagnostic difficile, rien de mieux qu'un exemple...



2015



Diagnostic difficile, données de la littérature

- **Dans la littérature :**

Tumeurs identifiées chez 1493, seulement 73 sans diagnostic étiologique

- **Mais :**

Biais de publication probable

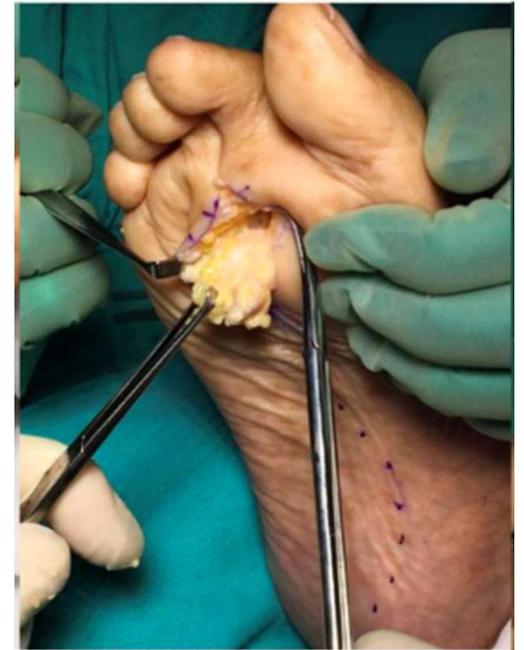
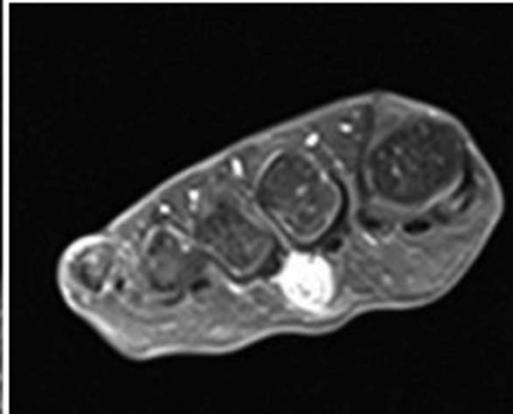
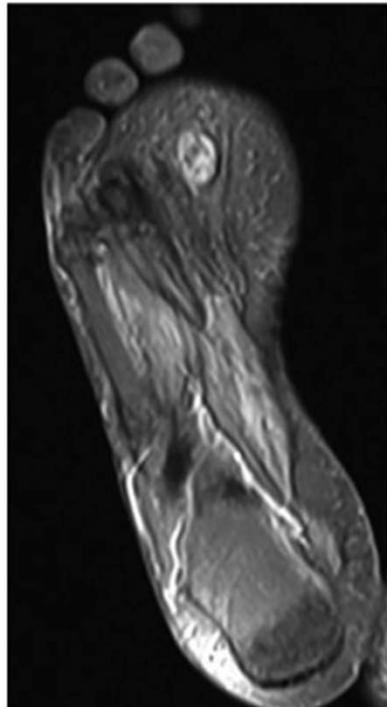
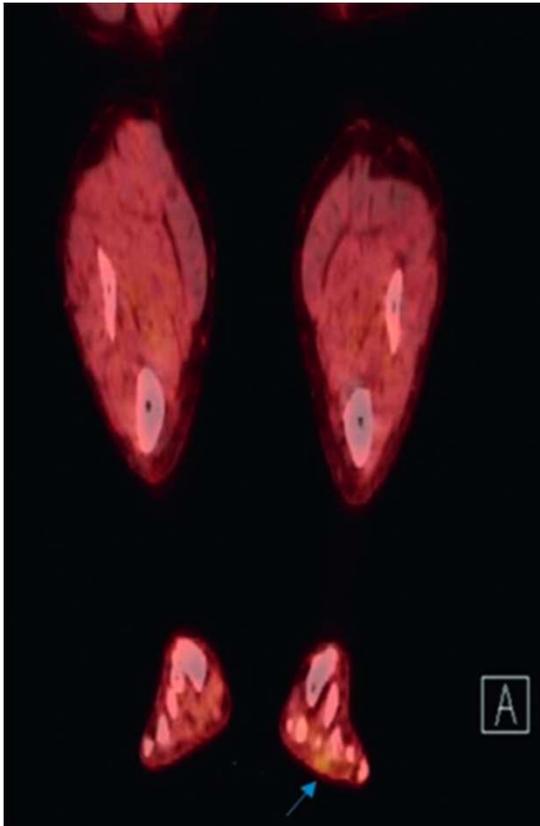
Moyenne de 4 ans entre le diagnostic biologique et l'identification de la lésion causale

Modalités du diagnostic

Table 3. Sensitivity analysis of diagnostic procedures used for detection of TIO-causing neoplasms

Diagnostic methodology	No.	Sn	95% CI
^{99m} HYNIC TOC SPECT-CT	92	0.92	0.88-0.98
⁶⁸ Ga DOTATOC PET/CT	274	0.91	0.88-0.94
US	80	0.79	0.70-0.88
Octreoscan	347	0.76	0.72-0.80
MRI	435	0.71	0.67-0.76
CT	372	0.69	0.62-0.75
¹⁸ F-FDG PET/CT	229	0.68	0.62-0.74
Rx	225	0.20	0.14-0.25
Tc-99m MDP bone scintigraphy	154	0.10	0.14-0.25
Physical examination	1142	0.10	0.08-0.11

Attention ! Précisez l'indication !



*Beygi S, et al. Case Rep Rheumatol. 2017.
Strydom A, et al. The Foot. 2023.*

Pendant ce temps, que faire au niveau thérapeutique ?

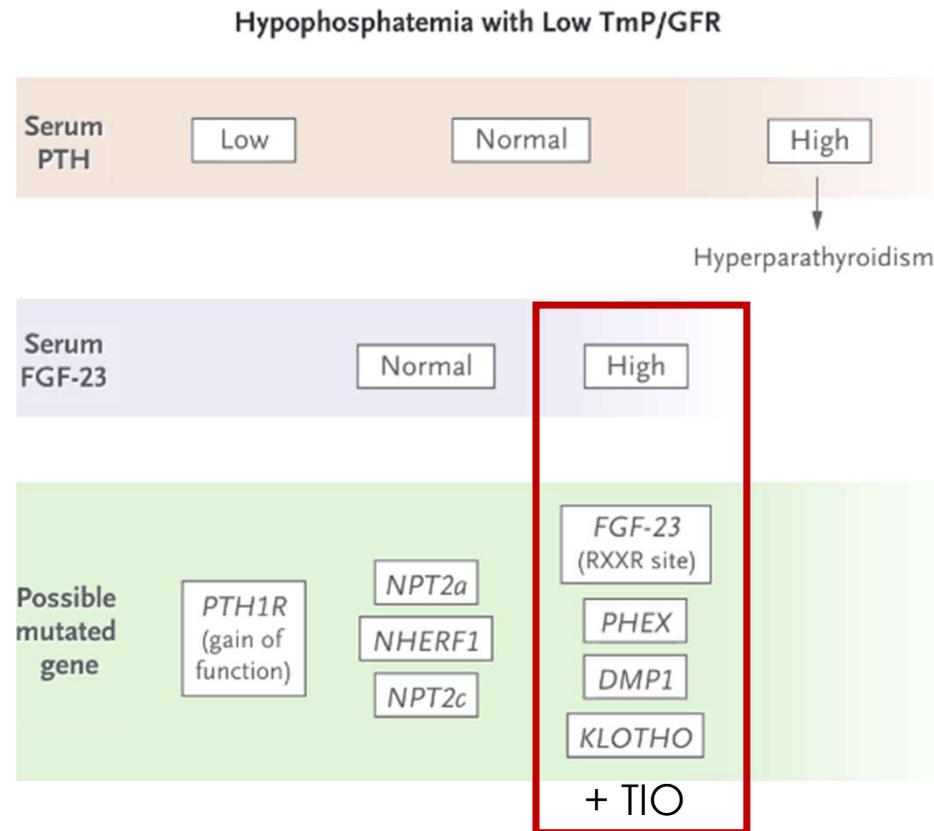
- **Objectifs** : Limiter les douleurs osseuses, musculaires, améliorer l'asthénie et la force musculaire
- **Surveillances** : Eviter hyperparathyroïdie secondaire et néphrocalcinose/lithiase

	PHOSPHATE ORAL	ANALOGUE DE LA VITAMINE D (ALFACALCIDOL**)	25OH VITAMINE D
Adulte	0-2000mg/j* en 2 prises	0-2.0µg/j* en 1 prise	Correction d'une éventuelle carence puis 1 ampoule tous les 2 mois*

Medication	Dosing
Phosphorus	15–60 mg/kg per day (~1–3 g/day for adults) Dose should be divided into 4–5 times/day to improve tolerance
Calcitriol or alphacalcidol	15–60 ng/kg per day (~0.75–3 µg/day for adults) Start 1.5 µg/day and titrate. Dose can be divided into BID and TID

Si première ligne inefficace ?

Burosumab (CRYSVITA)



Si première ligne inefficace ?

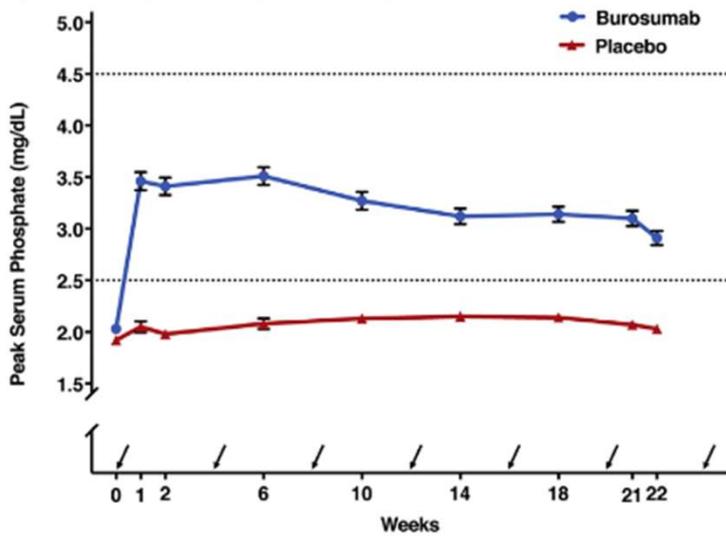
Burosumab (CRYSVITA)

- Anticorps anti-FGF23
- Chez l'adulte : 0,3 mg/kg toutes les 4 semaines (TIO), 1 mg/kg toutes les 4 semaines (HLX)
- Dose max 90 mg
- Arrêt Phosphore et Analogues vitamine D une semaine avant le début de traitement
- CI : insuffisance rénale sévère ou terminale
- 2737 € les 10 mg, 5340 € les 20 mg, 7944 € les 30 mg

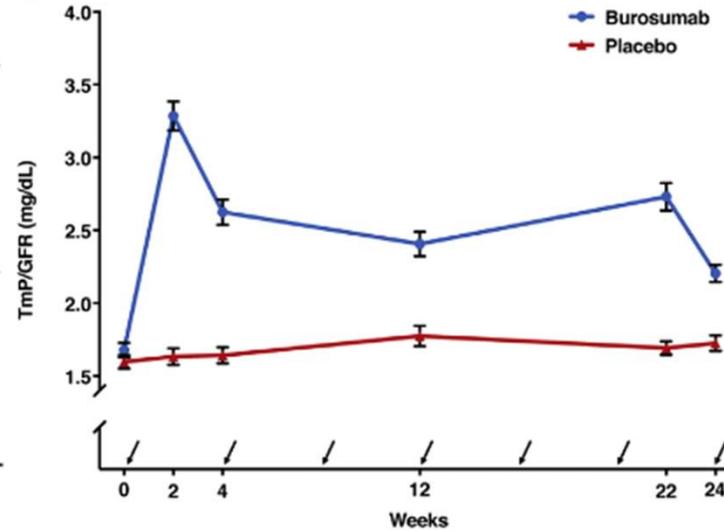
Si première ligne inefficace ?

Burosumab (CRYSVITA) dans formes génétiques

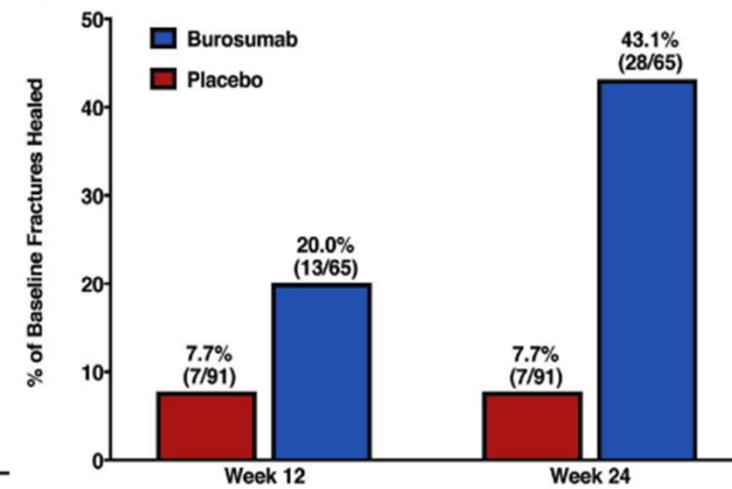
A) Serum Phosphate at Midpoint of Dosing Interval



C) TmP/GFR



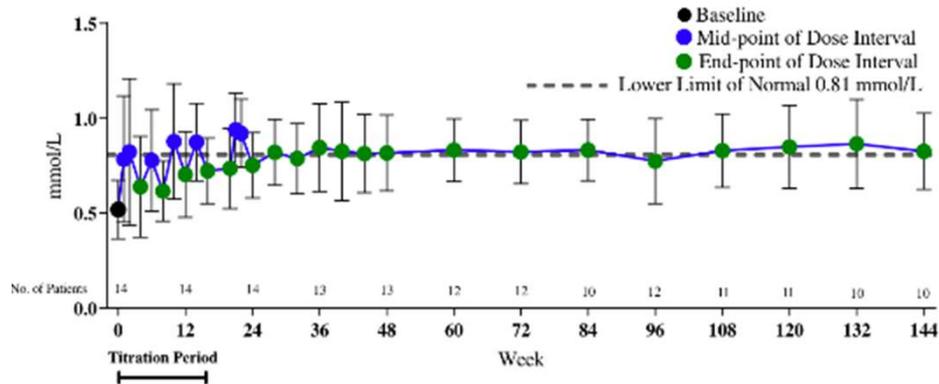
A) Fracture Healing



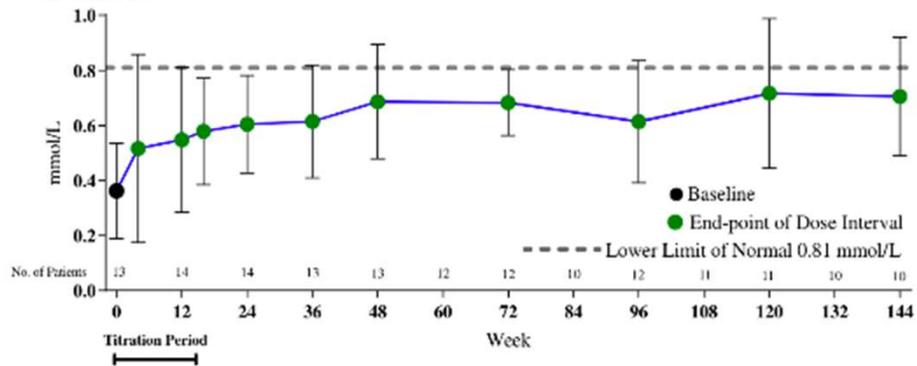
Si première ligne inefficace ?

Burosumab (CRYSVITA) dans T1O

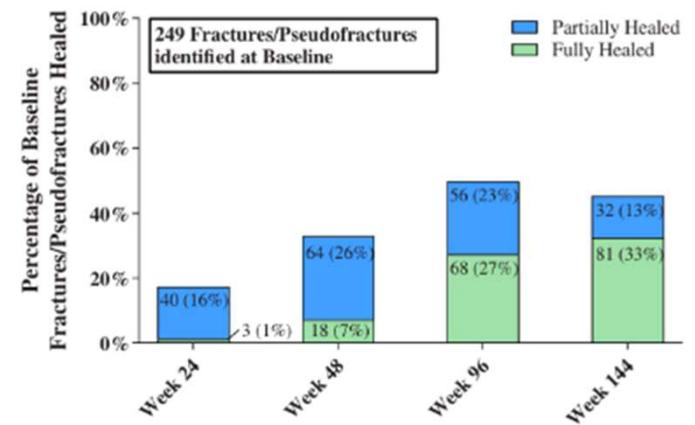
A) Serum Phosphorus



B) TmP/GFR



B) Fracture Healing



Quoi retenir ?

