

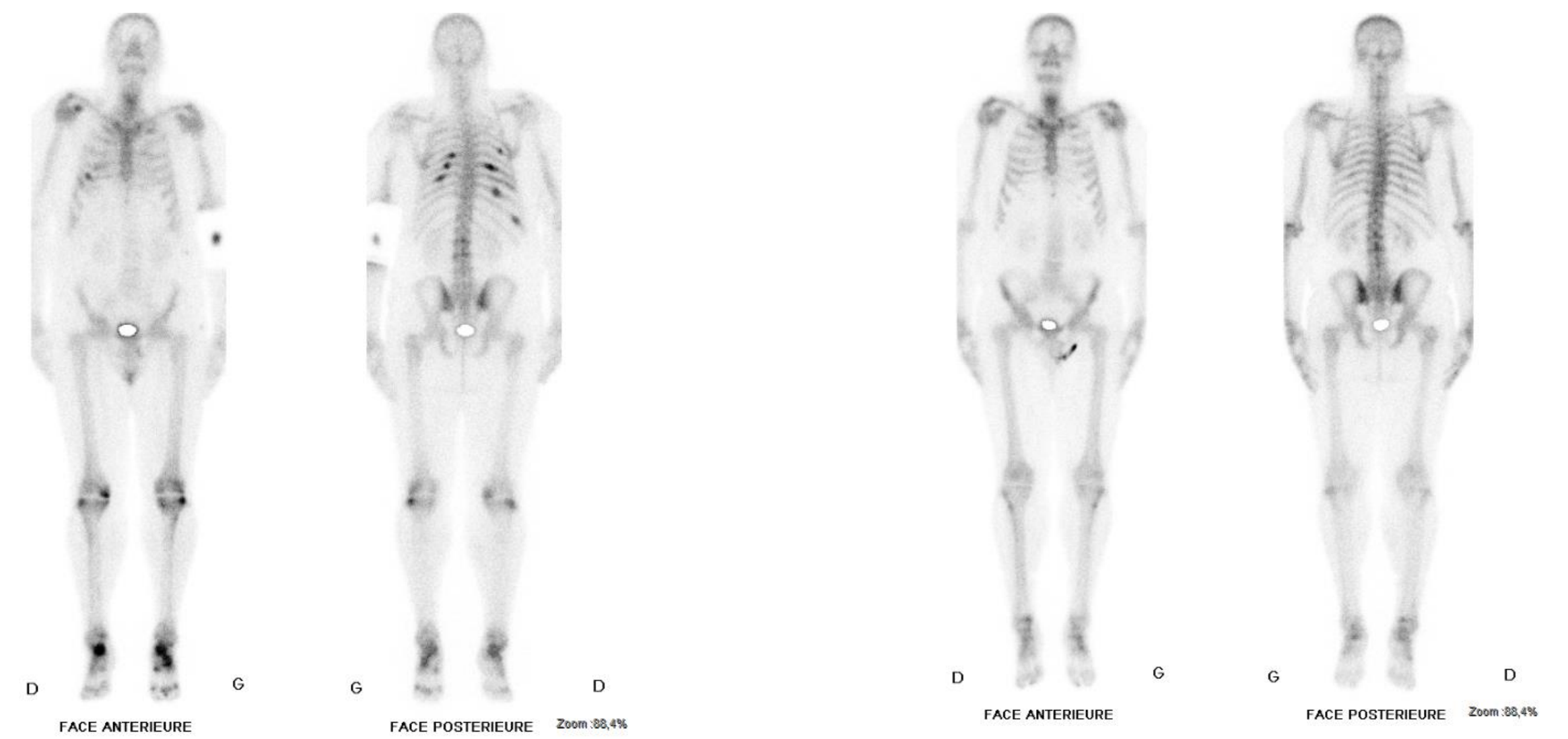
Les hypophosphatémies peuvent être secondaires à un transfert cellulaire (cétocidose, renutrition...), une malabsorption intestinale (dénutrition, hypovitaminose D) ou une fuite rénale (hyperparathyroïdie, tubulopathies, dysplasies fibreuses, ostéomalacies tumorales, iatrogénie). L'apport massif de fer intraveineux a également été mis en cause.

CAS CLINIQUE

Un homme de 49 ans est traité pour une anémie ferriprive récurrente à 6g/dL, par transfusions puis injections intraveineuses d'hydroxyde ferrique-saccharose pendant 6 mois. Alors qu'il allait être opéré d'une volumineuse hernie hiatale, surviennent de multiples fractures costales spontanées. Une hypophosphatémie à 15mg/L fait suspecter une hyperparathyroïdie. Il n'a aucun antécédent de coliques néphrétiques. Une altération de l'émail dentaire avec édentation précoce est notée. L'IMC est à 35.3kg/m². Le bilan biologique initial est donné dans le tableau 1. Le T-score vertébral est à -1.5 et fémoral à -0.3 (DEXA).

Ce tableau d'hypophosphatémie-hypercalciurie-FGF23 accru évoque plusieurs diagnostics : 1. tubulopathie génétique mais la survenue est tardive, 2. ostéomalacie oncogénique mais octréoscan, scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse sont normaux, 3. hypophosphatémie liée aux perfusions de fer qui sont interrompues avec réévaluation 3 mois plus tard (Mai 2015 – tableau 1)

A un an du traitement chirurgical, le bilan montre une calcémie à 100mg/l, phosphorémie 20mg/l et 25OHvitD à 22ng/ml. La phosphorémie est donc encore basse laissant suspecter une forme mineure de tubulopathie. La recherche de mutation de Npt2a est négative. Le profil biologique ne permet pas d'exclure une HPT débutante ou une autre tubulopathie par mutation du gène de FGF23¹.

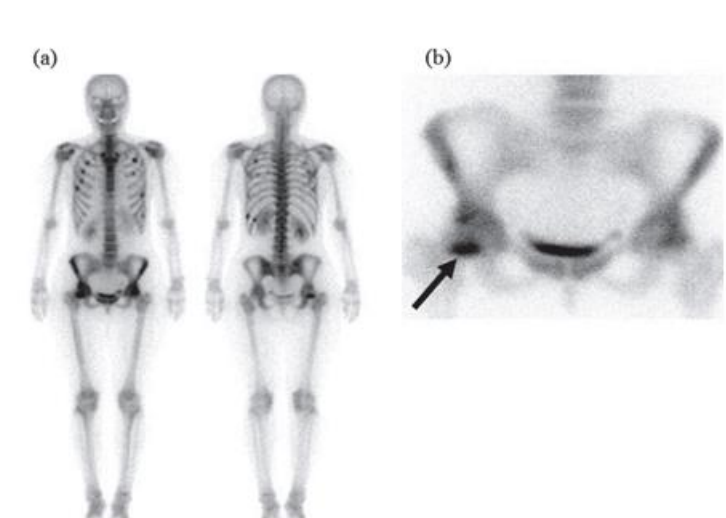


Avant traitement : hyperfixations du grill costal Après traitement : scintigraphie normale

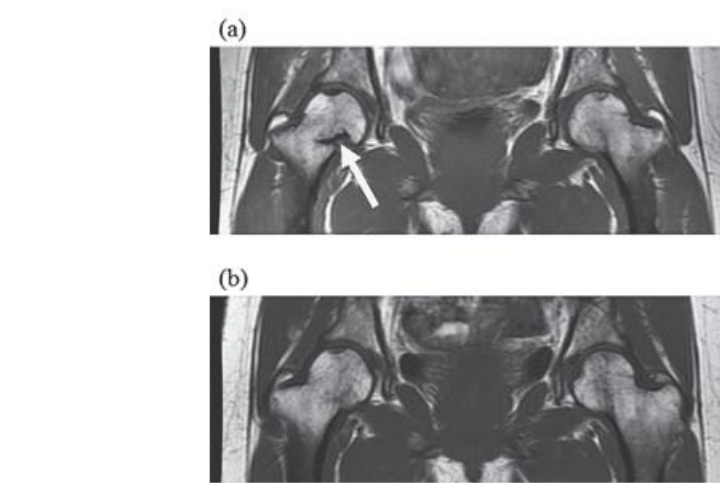
	Normes	août-14	févr-15	mai-15	août-15	mai-16
Hémoglobine	13-17 g/dl		12.1	13.6		18.4
VGM	82-98 µm ³		80	76.3		83.2
Ferritinémie	20-300 ng/ml		5	5		73
Calcémie	85-105 mg/l	93	93	95	101	100
Phosphorémie	25-35 mg/l	15	21	19	32	20
CO ₂ total	22-26 mmol/l			26		22
Magnésémie	16-26 ng/ml		22	20		
Calciurie	60-300 mg/l	271	459	303	403	392
Phosphaturie	200-1000 mg/l	777			983	1077
Protéinurie	0 mg/l			0,04		0,11
25OHvitD	30-60 ng/ml	15	20	20	18	22
1-25OHvitD	25-92 pg/ml				96	101
PTH	15-68 pg/ml		117	118	64	82
FGF23	36-96 RU/ml		415	168	217	
PAL osseuses	3,7-20,9 µg/l			82		28,9
Ostéocalcine	5-35 ng/ml		26	35		30
Cross laps sanguin	155-6200 pmol/l		3874	8892		5834

1) Hypophosphatémie et perfusions de fer : cas cliniques

Ostéomalacie hypoP + FGF 23 accru II à ttt prolongé en fer IV
Klin Wochenschr 1983, Sato Endocr J 1998, Yamamoto Intern Med 2012

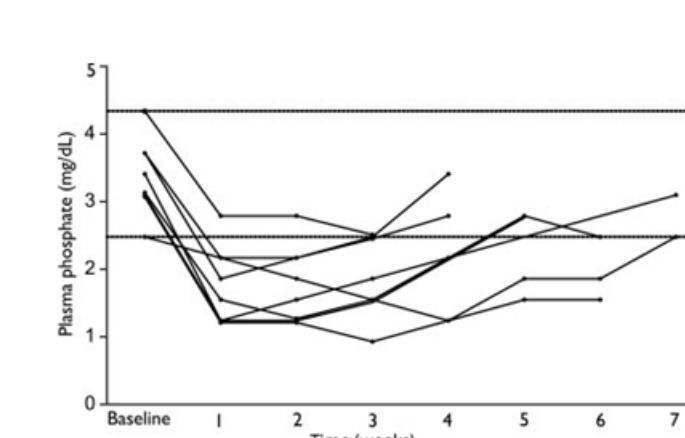


Abnormal accumulation in the ribs and right femoral neck



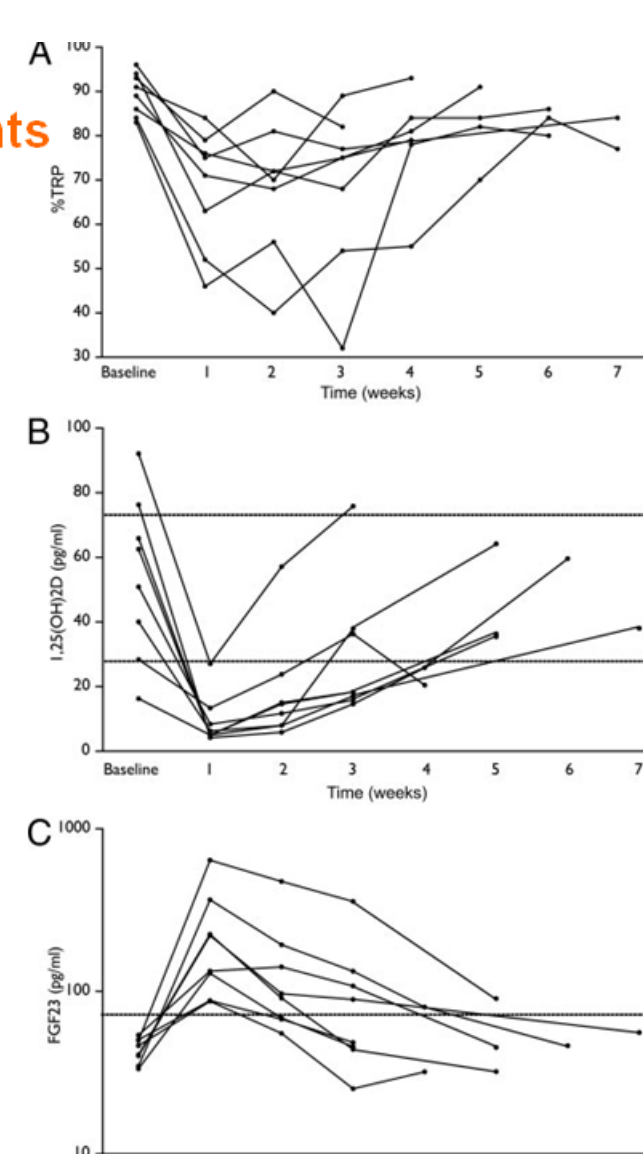
a) Before treatment. Fractured right femoral neck
b) 9 months after SFO was discontinued. Improvement in fracture site.

Effet d'une PIV de fer chez 8 patients



- P diminue de 34 à 18 mg/L***
- TRP diminue de 90 à 68%***
- 1,25(OH)₂D diminue de 54 à 9 pg/ml***
- 25(OH)D inchangé
- FGF23 augmente de 43 à 177 pg/ml***
- corrigé au P et 1,25(OH)₂D

Schouten JCEM 2009



2) Etiologies des hypophosphatémies acquises (ci-dessous)

- CARENCE D'APPORT (malnutrition, malabsorption)
- DEFAUT D'ABSORPTION (vomissements sévères, diarrhées chroniques, antiacides, hémodialyse, carence en vitamine D)
- PERTES URINAIRES (hyperparathyroïdie primaire, alcalose métabolique, tubulopathies toxiques, polyurie osmotique)
- TRANSFERT / EXCES DE CONSOMMATION (hyper alimentation, renutrition rapide, alcalose respiratoire, cétoacidose diabétique, alcool, sepsis, androgènes)

4) Chez notre patient, l'hypophosphatémie s'est initialement corrigée après arrêt des perfusions de fer, puis a récidivé plus modérément. La recherche de mutation du récepteur sensible du calcium et de Npt2a s'est avérée négative. Se pose la question d'une hyperparathyroïdie primaire. Cette hypothèse sera explorée après correction de l'hypovitaminose D.

3) Hypophosphatémies génétiques

Mutation ADHR (Yokoyama Clin Calcium 2016)

Mutation inactivatrice du CaSR (Falchetti A EJE 12)

Gitelman AR SLC12A3, (Vigano C Pediatr Nephrol. 2013)

Fam20c (Rafaelsen JBMR 13)

Fanconi-Bickel syndrome (Glut 2 (Mannstadt M JCEM 2012)

Chondrodysplasie métaphysaire de Jansen (JCEM 2012 Onuchic)

Ezrine (NHERF1)

TRP bas / Pase alc oss élevées enfant	Ca	P	CaU	25OH Vit D	PTH	1-25 OH Vit D	FGF23
Diagnostic diff							
N: normal; D: diminué; A: augmenté							
Carence vitD	N,D	N,D	D	D	A	D,N,A	N,D
Rachitisme vit-R							
Mutation 1aOHase (I) AD Chr12q14	N,D	N,D	D	N	A	D	
Mutation RVD (II) AR Chr 12	N,D	N,D	D	N	A	A	
Mutation 25 Obase Chr 11							
Rachitismes hypoP							
FGF 23 élevé							
PHEX (XLHR) +++ Chr 11	N	D	N	N	N	N,D	N,A
DMP1 (ARHR1)	N	D	N	N	N	N,D	N,A
ENPP1 (ARHR2)	N	D	N	N	N	N,D	N,A
FGF23 (non clivable) (ADHR)	N	D	N	N	N	N,D	N,A
Klotho A (transl 9/13):	N	D	N	N	A	N	A
FGF23 bas (hypoP rénale avec hyperCaU)							
HypercaU (HHRH):AR:NaPi-2c;Ch9, ttt P	N	D	A	N	N,D	A	N,D
Récessif liée à l'X (CLCN5)/ m de Dent pte taille, ostéoM, nphrocalcinose,IR, protU	N	D	A	N	D,N,A	A	-

CONCLUSION

La correction de l'hypophosphorémie ostéomalacique après arrêt des perfusions de fer est en faveur de leur imputabilité^{2,3}, par un mécanisme non élucidé mais démontrant les liens entre FGF23 et métabolisme ferrique, et possiblement révélatrice d'une tubulopathie de type ADHR.

¹ Iron Supplementation Associated With Loss of Phenotype in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets, Kapelari et al, JCEM 2015

² High-dose fast infusion of parenteral iron isomaltoside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anaemia without profound changes in phosphate or fibroblast growth factor 23, Dahlerup et al, Scand J Gastroenterology 2016

³ Symptomatic hypophosphatemic osteomalacia secondary to treatment with iron carboxymaltose detected in bone scintigraphy, Sangros et al, 2016