

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Université
de Toulouse



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Bone Disorders (ERN BOND)

Member
CHU de Toulouse —
France

Pr. Jean Pierre SALLES

Exploration du métabolisme phosphocalcique Bases physiologiques

*Endocrinologie, Obésité, Maladies Osseuses, Gynécologie et Génétique
INSERM UMR 1043*

Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse

Filière OSCAR de Maladies Rares, ERN Bond

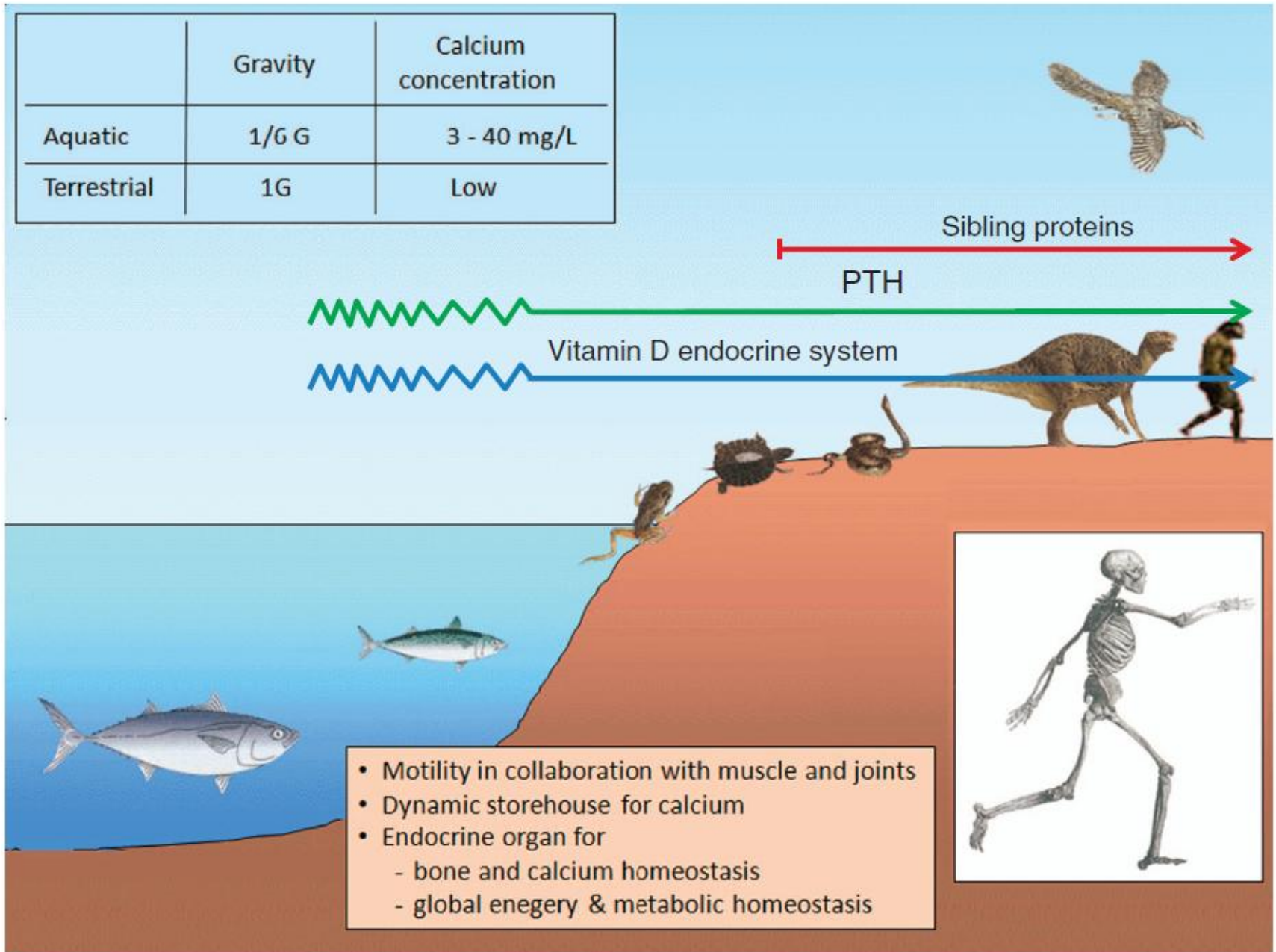


FILIÈRE
SANTÉ
MALADIES
RARES

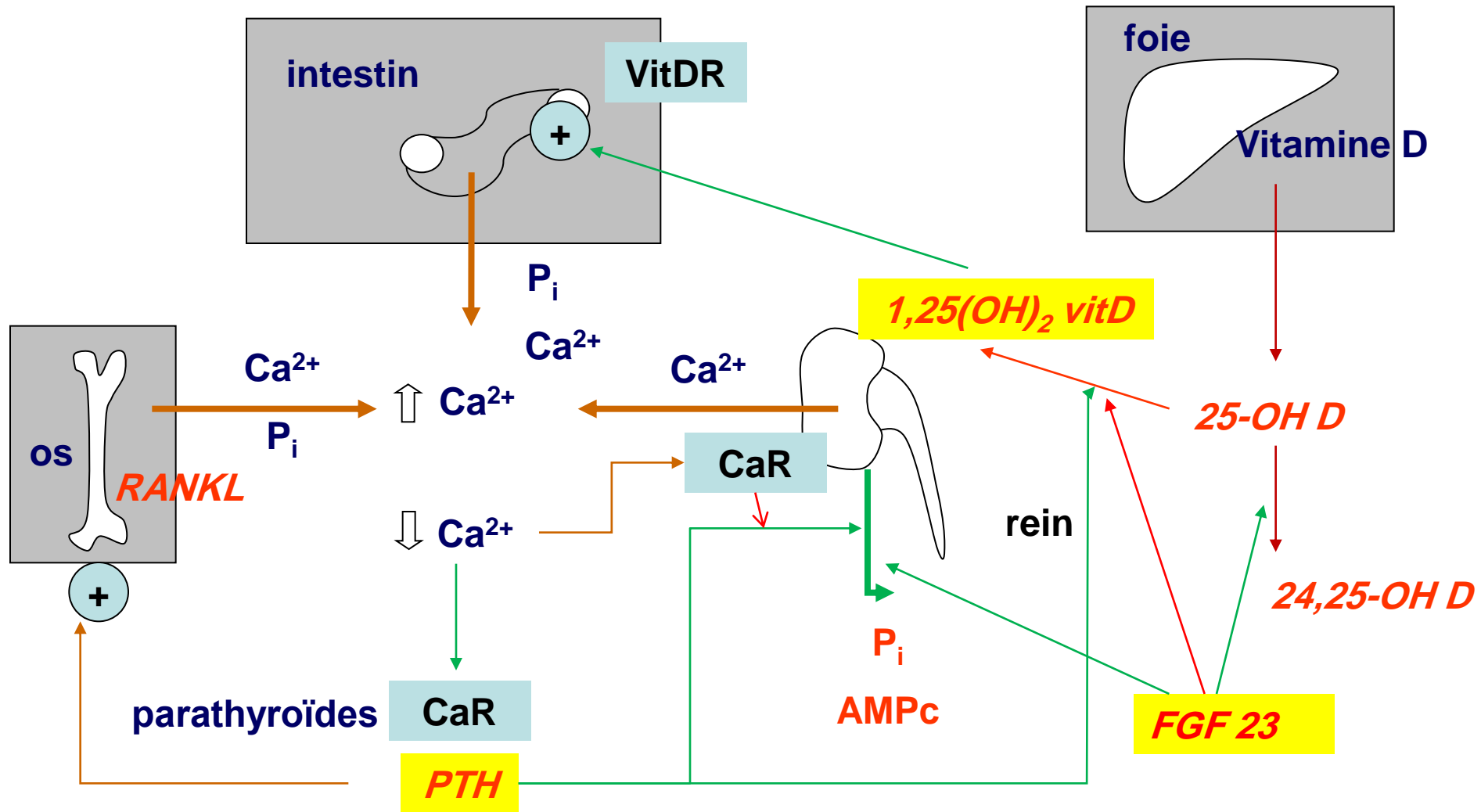
centre de référence



	Gravity	Calcium concentration
Aquatic	1/6 G	3 - 40 mg/L
Terrestrial	1G	Low



Régulation du métabolisme du calcium et du phosphore



Exploration biologique:

Calcémie: 2,5 mmol/l, 100 mg/l (albuminémie)

Calcium ionisé: 1,1 mmol/l

phosphates: 0.9-1,5 toujours > 1 mmol/l

Magnésium, H_2CO_3

25 OH D3 30 ng/ml

PTH (1-84) 10-55 pg/ml

Calciurie: < 5 mg/kg/j, Ca/créat >0.2 < 0,7 (indice de Nordin)

TRP: > 85 %

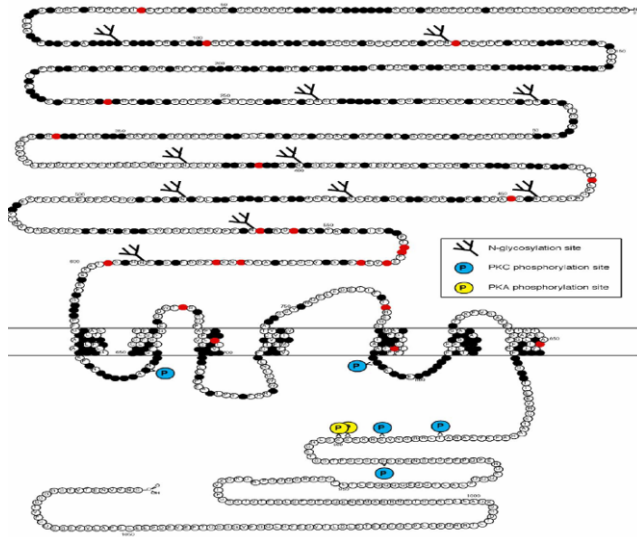
Phosphatases alcalines: 350-850 U/l

1,25 OH₂D₃ 20-60 pg/ml

PTH₁₋₃₄, FGF23 (dosages rares)

*Remodelage osseux: phosphatases alcalines osseuses,
ostéocalcine, cross laps*

Calcium



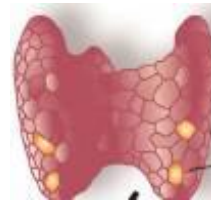
Calcium sensor receptor



Kidney:
1-OH Vit D
Urine calcium



bone:
Bone set point



Parathyroids: PTH

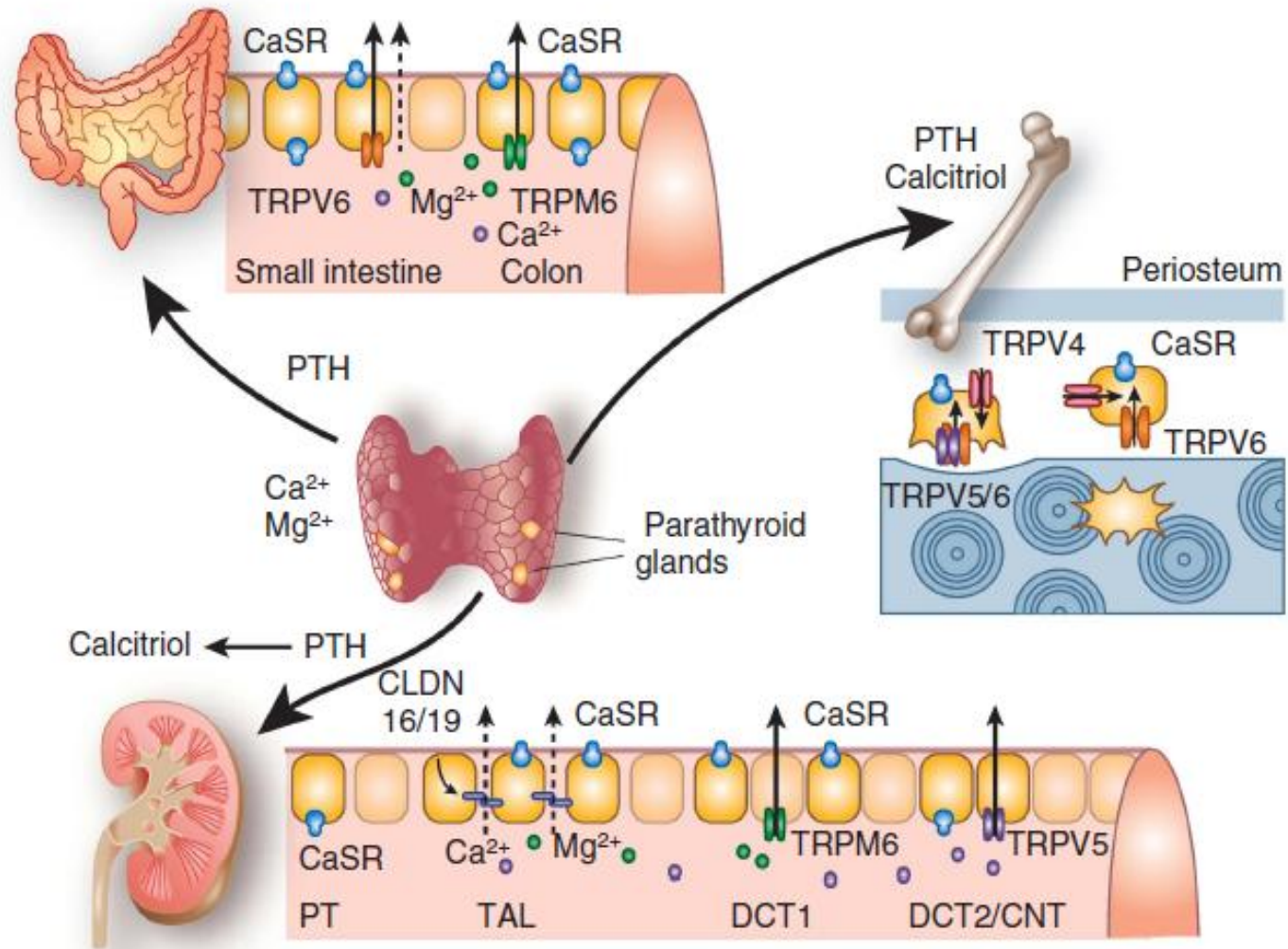


Calci-mimétique:
activateurs; traitement des hyperPTH (cinacalcet)

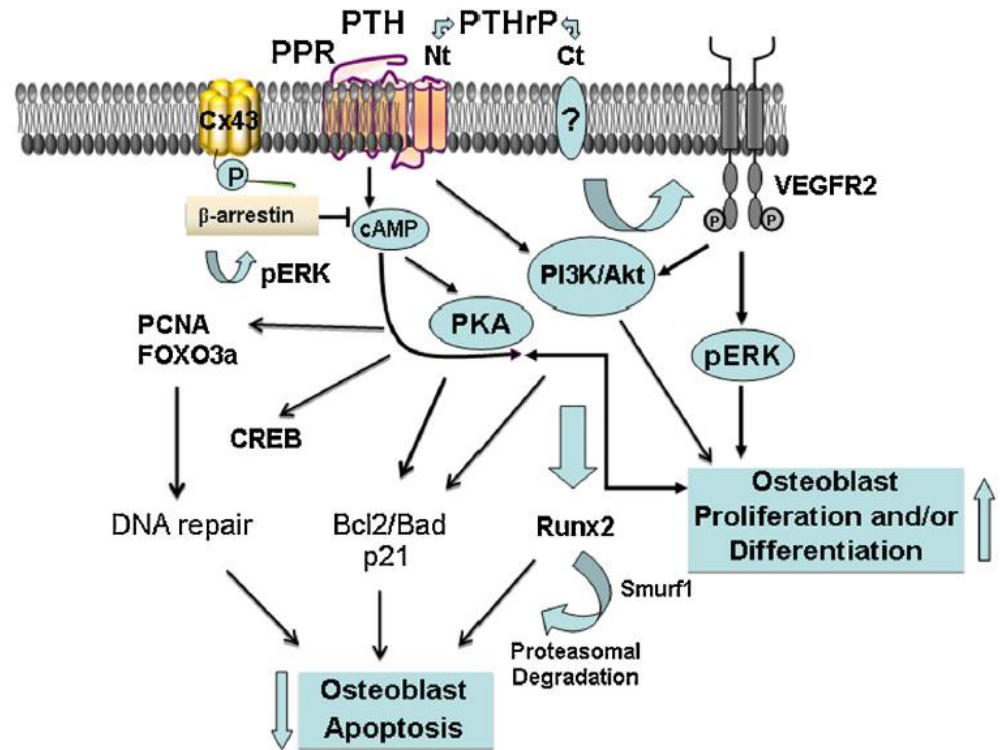
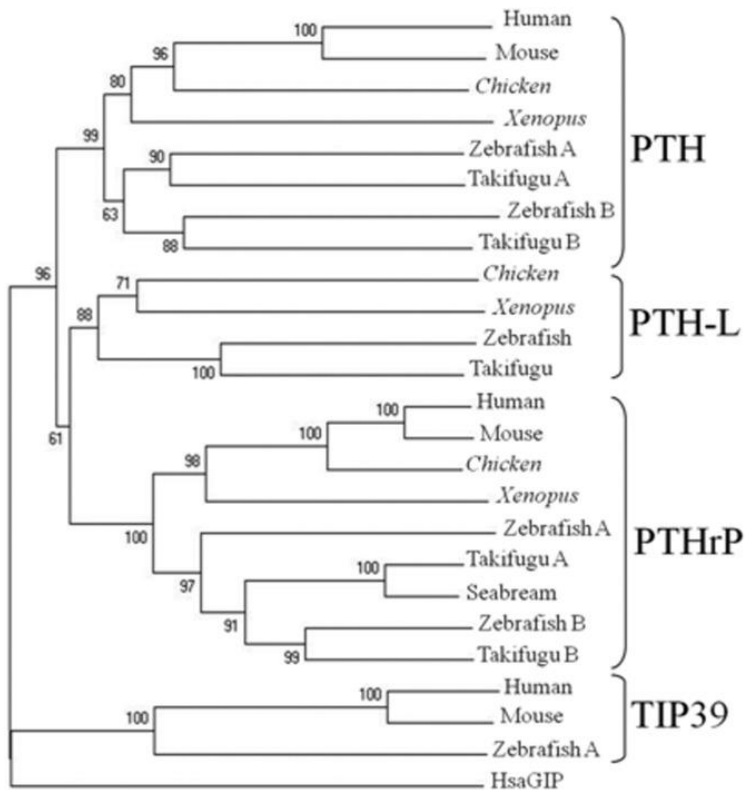
Calci-lytiques:
Inhibiteurs: sécrétion de PTH (ostéoporose)

Kidney:
urine calcium
Urine magnesium

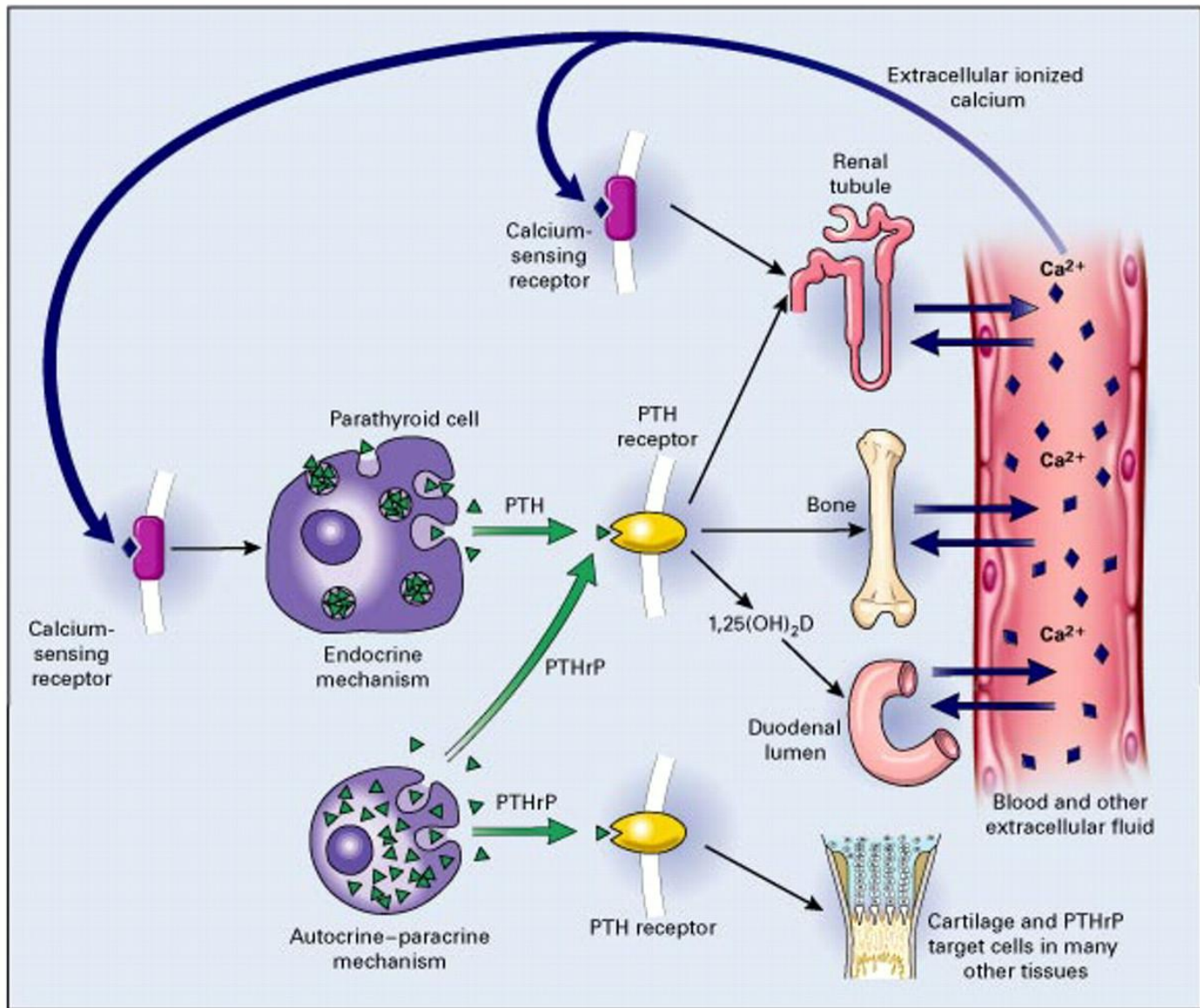




Coupled calcium and magnesium homeostasis



Le PTHrP emprunte le même récepteur que la PTH
 Élevé dans les syndromes d'« hyperparathyroïdie » à PTH normale:
 contextes carcinologiques



Maya

10 jours de vie, convulsions, pas d'étiologie infectieuse

Calcémie: 1,35 mmol/l

Phosphatémie: 3.69 mmol/l

Phosphatases alcalines: 412

Magnésium: 0.69 (1.88)

Ca/créa: 2.67 mmol/mmol

Eutrophique

Pas d'antécédent périnatal

AT, 3300 g 50 cm, PC 35 cm

PTH: 15 ng/ml

25 OHD: 20 ng/ml

1,25 OHD: 91 pg/ml

Peut on évoquer un diagnostic ?

A-t-on besoin d'autres examens ?

Maya

10 jours de vie, convulsions, pas d'étiologie infectieuse

Calcémie: 1,35 mmol/l

Phosphatémie: 3.69 mmol/l

Phosphatases alcalines: 412

Magnésium: 0.69 (1.88)

Ca/créa: 2.67 mmol/mmol

Eutrophique

Pas d'antécédent périnatal

AT, 3300 g 50 cm, PC 35 cm

PTH: 15 ng/ml

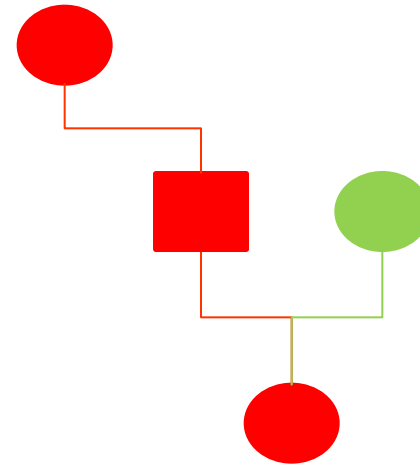
25 OHD: 20 ng/ml

1,25 OHD: 91 pg/ml

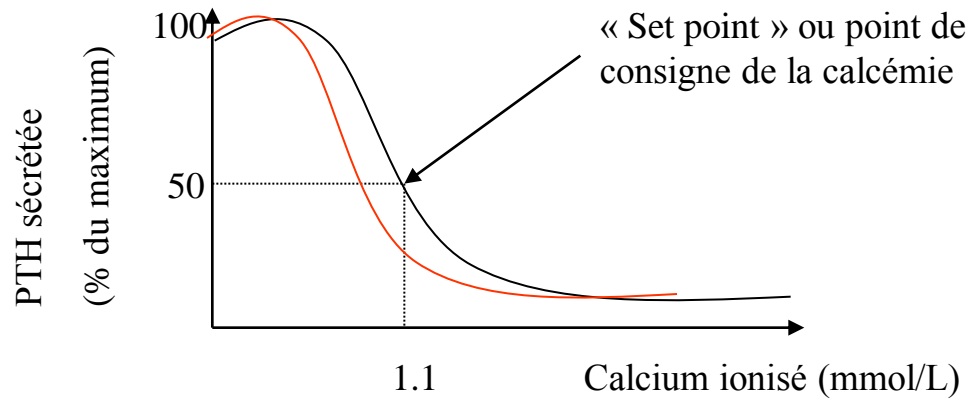
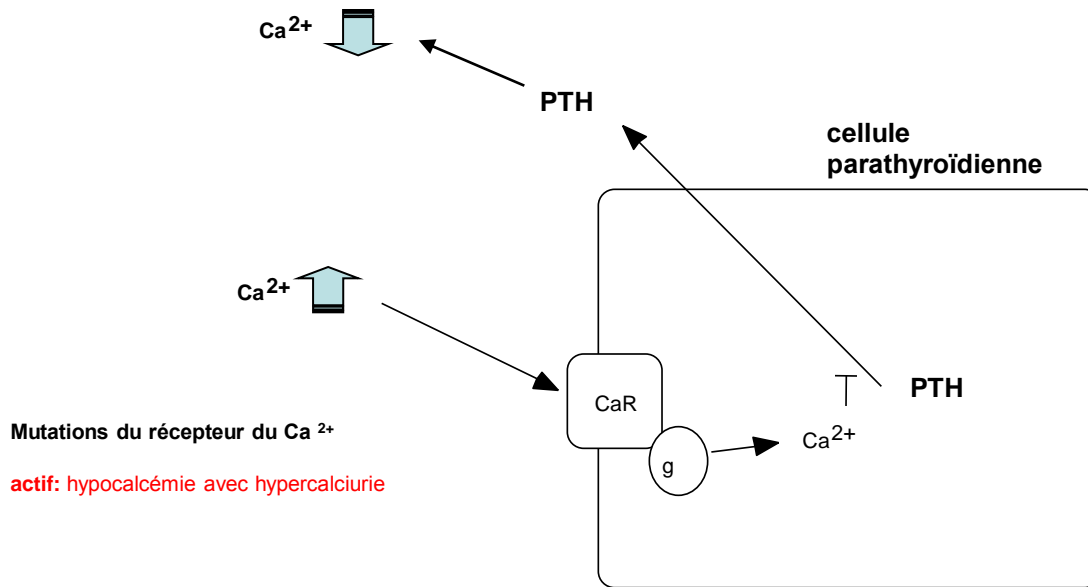
Mutation activatrice du récepteur calcium:

Grand-mère paternelle traitée pour hypocalcémie

Père hypocalcémique



Mutation activatrice c.2488g>a, pG805X
Freine la sécrétion de PTH

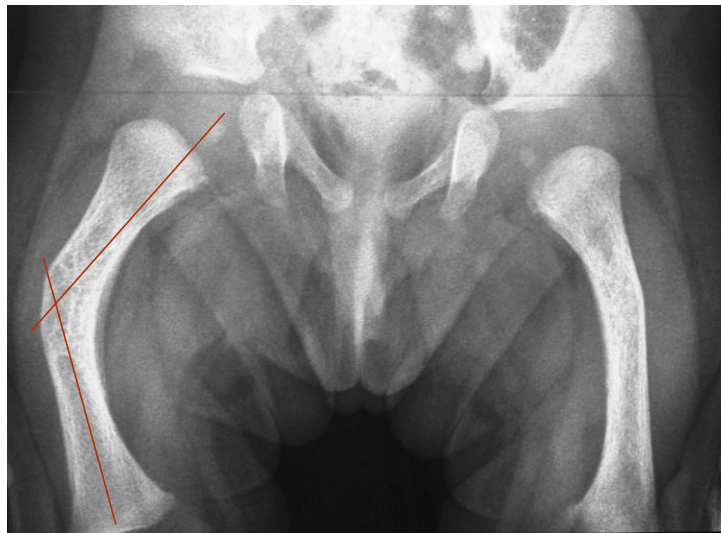


L'hypomagnésémie est associée à l'hypocalcémie

S'associe à une hypercalciurie du fait de l'expression rénale du récepteur

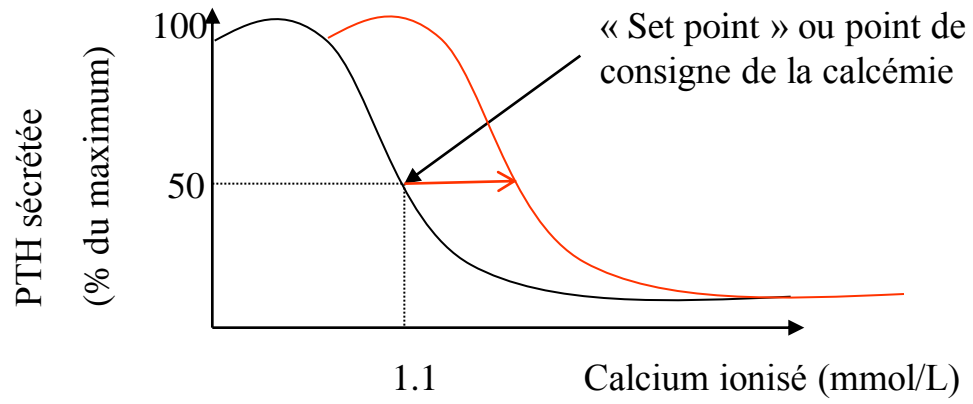
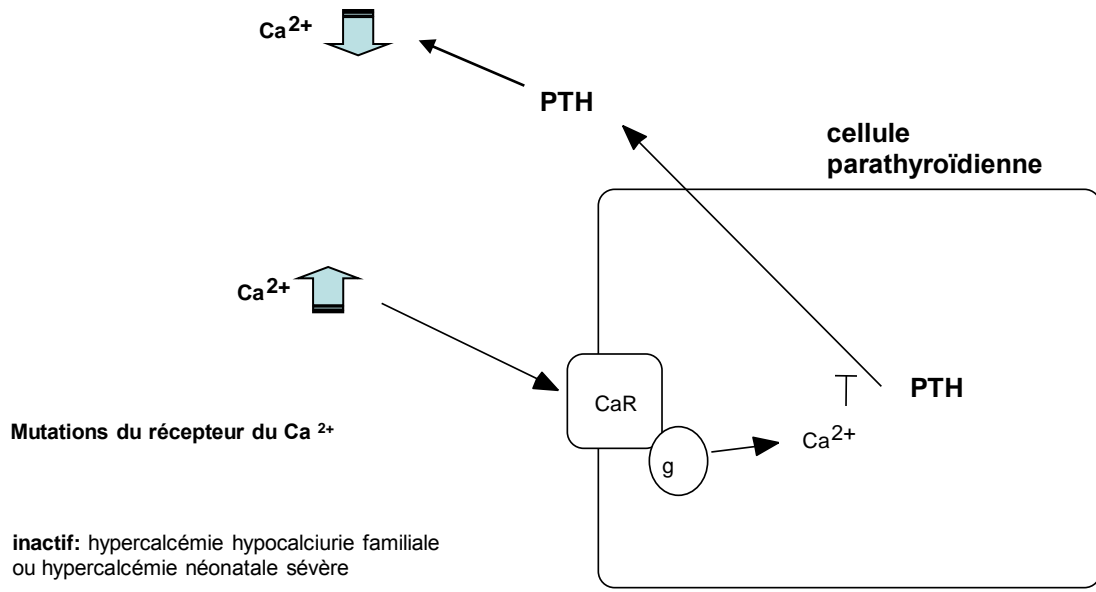
Difficultés d'équilibration sous dérivé un alfa

Background : A 5-month-old girl was referred to our unit after a systemic screening for hip dislocation by x-rays revealed bilateral femoral bowing. She was the first child of healthy non-consanguineous parents, and her family history was unremarkable. Her parents had a normal physical examination, and normal laboratory findings. At presentation, her height was 64.0 cm (Z-score: 0.0) with a regular height velocity. Weight was 7.4 kg (Z-score: 1.0). On physical examination, there was a bilateral bowing of the femurs. The remaining examination was unremarkable.

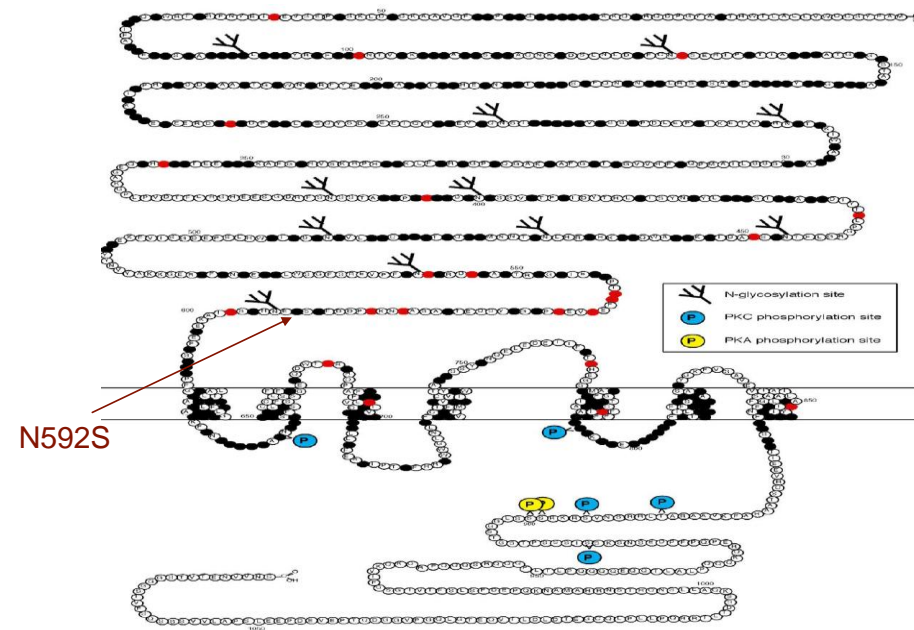


Presenting problem: hypercalcemia (total calcium 3.20 mmol/l), phosphatemia at lower limit (1.6 mmol/l), normal alkaline phosphatase level (643 U/l), inappropriate level of intact PTH (85 pg/ml), and urinary calcium/creatinine ratio at upper limit (1.08 mmol/mmol).

Calcium-Sensing Receptor (CaSR) gene analysis found combined heterozygote mutations with a missense mutation resulting in amino-acid N592S substitution in the extracellular domain and a R648X nonsense mutation.



	onset	1 month	2 months	3 months
Calcium (mmol/l)	3,20	2,99	2,98	3,07
Phosphate (mmol/l)	1,63	1,79	1,50	1,43
Magnesium (mg/l)		1,05	1,03	1,05
Calciurie (mmol/l)	0,8	1,7	1,1	0,5
Calcium/creatinin (mmol/mmol)	1,18	0,45	0,29	0,31
PTH (pg/ml)	85		68	58
25OHD (ng/ml)	22		22	27



Clinical management: Intravenous disodium pamidronate (5 infusions of 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg at months 6 and 7 respectively) respectively) was administrated to control the excess of bone resorption and hypercalcemia. Tolerance was good. Calciuria decreased under treatment. Cholecalciferol was associated.

Discussion: neonatal hypocalciuric hypercalcemia responsible for bone deformity with combined mutations of the CaSR gene. Inactivating mutations of the CaSR gene usually cause Familial Hypocalciuric Hypercalcemia, an autosomal dominant disorder characterized by hypercalcemia, inappropriately high PTH levels, and low urinary calcium excretion.

Various managements have been proposed. Because of the bone presentation, instead of reduction of calcium intake and cholecalciferol administration, we indicated biphosphonate treatment in order to reduce hypercalcemia and the consequences of chronic hyperparathyroidism.

Calcemia remained controlled and calciuria was reduced, indicating reduction of the bone turn-over. Like in other cases of hyperparathyroidism, the use of biphosphonates seemed to us logical as transient treatment in cases of CaSR mutations associated with bone lesions. **Use of calcimimetics also should be further considered when the mutations potentially affect CaSR binding.**

	J1	J3	J5	J10	J30	J60	M6
Ca mmol/l	2.90	2.80	2.79	2.75	2.69	2.71	2.74
Ph mmol	1.28	1.29	1.46	1.7	1.43	1.60	1.29
PTH	78	34	58	34	34	27	50
25OH						13	14



**cinacalcet
0.5 mg/kg**



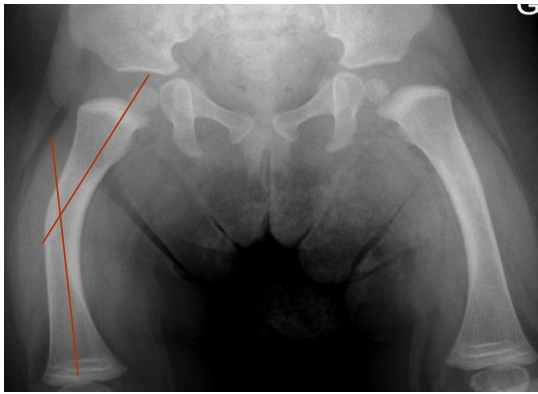
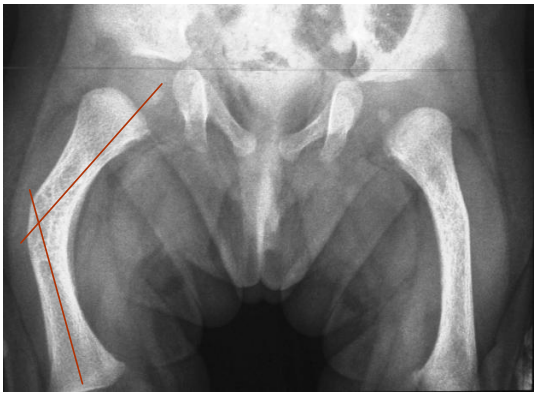
**cinacalcet
1 mg/kg**

Freination correcte de la PTH

diminution de la résorption

Normalisation partielle de la calcémie et phosphatémie

Amélioration clinique, marche normale à 12 mois



Mère

Placenta

Fœtus

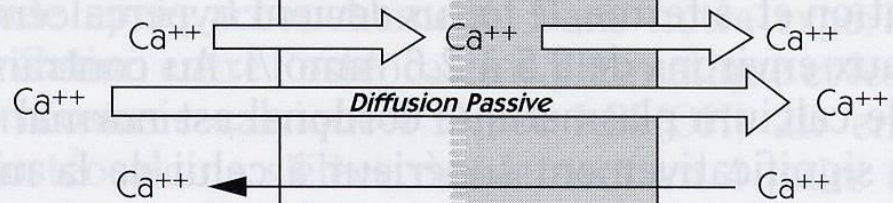
Calcium
2,1 - 2,5 mmol/L

Calcium
100 nmol/L

Calcium
2,5 - 2,8 mmol/L

ATPase

ATPase



P_i 1,1 - 1,4
mmol/L

P_i 1,6 - 2,0
mmol/L

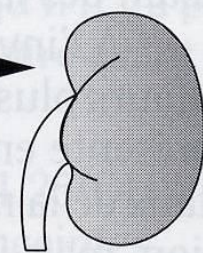
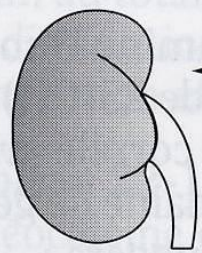
25 (OH)D

25 (OH)D

1 α -hydroxylase

1,25 (OH)₂D

1,25 (OH)₂D



Pendant la grossesse :

Diminution de la concentration de calcium: 2 mmol/l en fin de grossesse. Le calcium ionisé reste stable (diminution de l'albuminémie)

P et Mg diminuent

La 25 OH D est variable (supplémentation: 100 000 UI de Vit D au 6ème mois)

La 1-25 OH₂ D s'élève jusqu'à 200 pmol/l (augmentation de la vit D Binding Protein)

La prolactine et l'hormone lactogène placentaire majorent l'absorption du calcium

La sécrétion de PTH débute à 12 semaines: la PTH est indispensable pour la minéralisation correcte du squelette foetal

Au cours de la grossesse l'augmentation de la masse osseuse se fait principalement pendant le 3ème trimestre:

- Fœtus de 1kg = 6 g de Ca
- Fœtus de 3,5 kg = 28 g de calcium

Au cours du 3^{ème} trimestre rétention de 120 mg/j de Ca⁺⁺: transfert placentaire actif (PTH foétale, PTH-rP)

Le phosphore passe de 4 g à 16 g de la 28ème à la 40ème semaine (transferts actifs)

Le CaSR est présent dans la parathyroïde mais pas dans le tubule rénal

Exploration biologique:

Calcémie: 2,5 mmol/l, 100 mg/l (albuminémie)

Calcium ionisé: 1,1 mmol/l

phosphates: 0.9-1,5 toujours > 1 mmol/l

Magnésium, H_2CO_3

25 OH D3 30 ng/ml

PTH (1-84) 10-55 pg/ml

Calciurie: < 5 mg/kg/j, Ca/créat >0.2 < 0,7 (indice de Nordin)

TRP: > 85 %

Phosphatases alcalines: 350-850 U/l

1,25 OH₂D₃ 20-60 pg/ml

PTHrP, FGF23 (dosages rares)

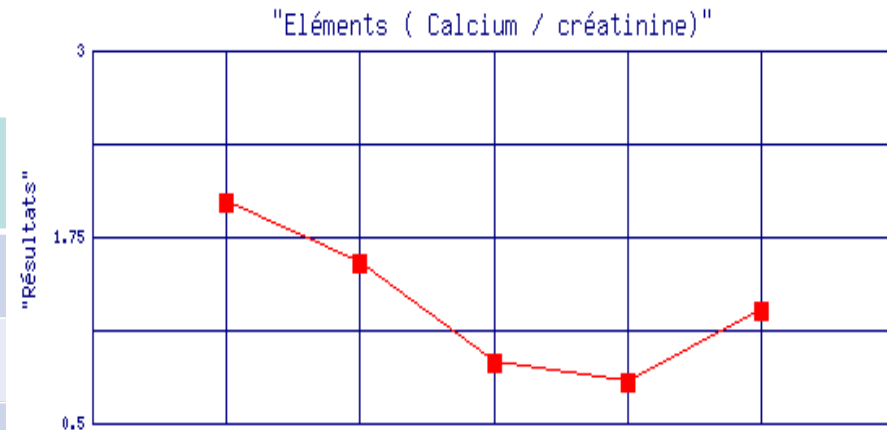
*Remodelage osseux: phosphatases alcalines osseuses,
ostéocalcine, cross laps*

Reflexion sur la calciurie

**Elie, Mutation Col 6A1, myopathie,
fractures, ostéopénie, DMO L1-L2 – 1.7 DS
Traitement par pamidronate**

Dates	oct 2010	avr 2011	oct 2011	jan 2012	avr 2012
25OHD	<4	20	29	19	44
PTH	27	27	19	31	27
Ca/créa	1.98	1.57	0.9	0.77	1.25
	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j

pamidronate



**« hypercalciurie » persistante
Doit-on administrer du calcium et
vitamine D ?**

Reflexion sur la calciurie

La PTH reste normale

La 25 OHD se normalise

En fait:

Poids : 18 kg

Créatininémie: 15 μ mole/l

Filtration glomérulaire (supposée normale):

CrUr x Diurèse/CrPI

Si créatinine plasmatique divisée par 2, créatinine urinaire divisée par 2, rapport Ca/Cr multiplié par 2

Dates	oct 2010	avr 2011	oct 2011	jan 2012	avr 2012
25OHD	<4	20	29	19	44
PTH	27	27	19	31	27
Ca/créa	1.98	1.57	0.9	0.77	1.25
	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j	Vit D Calcium 500mg/j

pamidronate

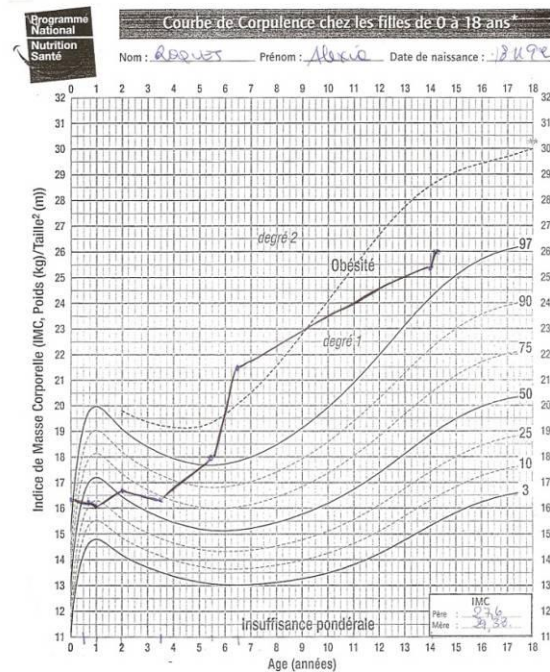
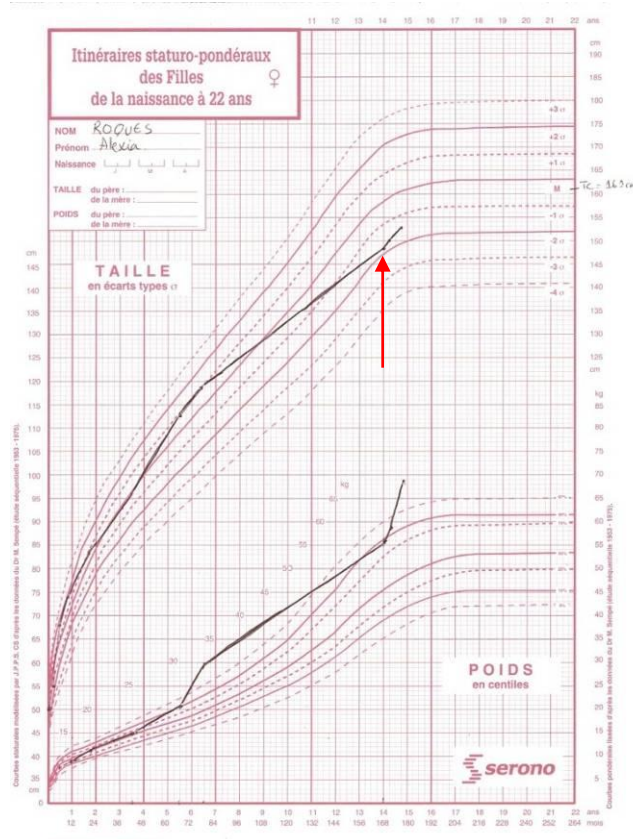
Invalidité du rapport calcium sur créatinine

Ce rapport devrait en fait être divisé par 2

En fait: calciurie des 24h: 4 mg/kg/j

Cas clinique

- Alexia, 14 ans
- Hospitalisation pour douleurs abdominales et fièvre.
- Douleurs abdominales récurrentes (infection urinaire), polyurie
- Découverte d'une calcémie à 4 mmol/l et d'une PTH à 873 pg/ml.
- Adressée à l'Hôpital des Enfants à Toulouse
- Notion de calcémie élevés 2 ans auparavant



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

* L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un dique de calcul, soit avec une calculatrice, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille (m)}^2}$$

• L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.

• Traquer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :

- lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
- plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.

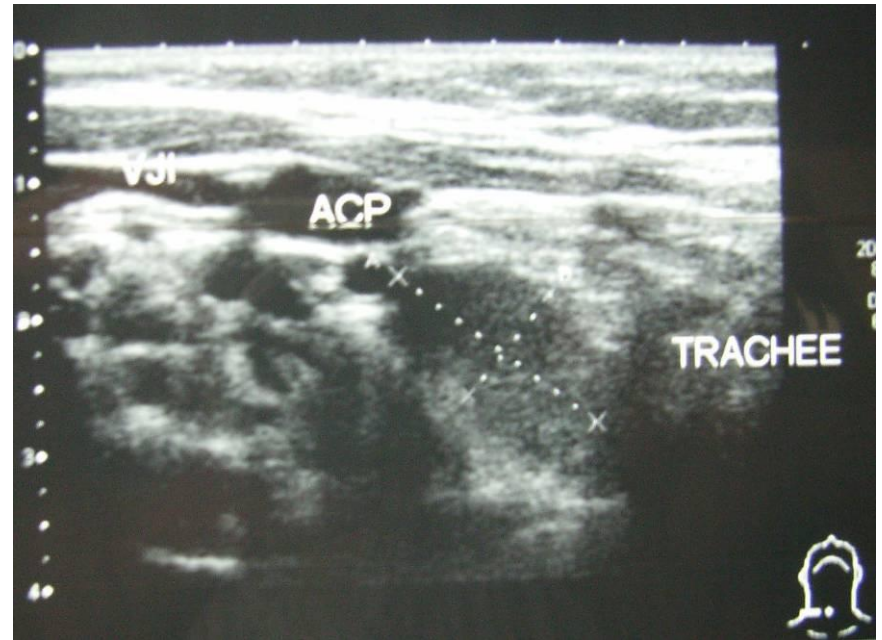
Biologie

- **Calcium 3.5 mmol/l; phosphore: 0.65 mmol/l**
 - **PTH: 680 pg/ml**
 - **Calcium/créatinine urinaire: 2,2 mmol/mmol**
 - **25 OH D: 35 ng/ml**
 - **1,25 OH D 84 pg/ml**
 - **Créatininémie: 60 μ mol/l**
 - **bilan thyroïdien: TSH: 2,6 μ U/ml T4L: 8,7 pg/ml T3L: 4,7pg/ml**
 - **Calcitonine: Normale**
 - **Catécholamines urinaires et leurs métabolites : normaux**
 - **IGF-1: 451 ng/ml IGFBP-3: 3 μ g/ml**
-
- En faveur d'une HPT primitive : taux élevé de PTH, absence d'antécédents, pas d'autre anomalie
 - Adénome ?
 - Diagnostic différentiel:
 - Hyperplasie dans le cadre d'une NEM.
 - HPT familiale non NEM : héréditaire (CaSR)

imagerie



Scintigraphie au 99Tc-sestamibi
Hyperfixation tardive pôle inférieur droit
de la thyroïde



Echographie cervicale
Masse tissulaire ovoïde de 25/10mm
Echostructure homogène
Rapport avec le pôle inférieur du lobe
droit de la thyroïde
Hypoéchogène par rapport au
parenchyme thyroïdien



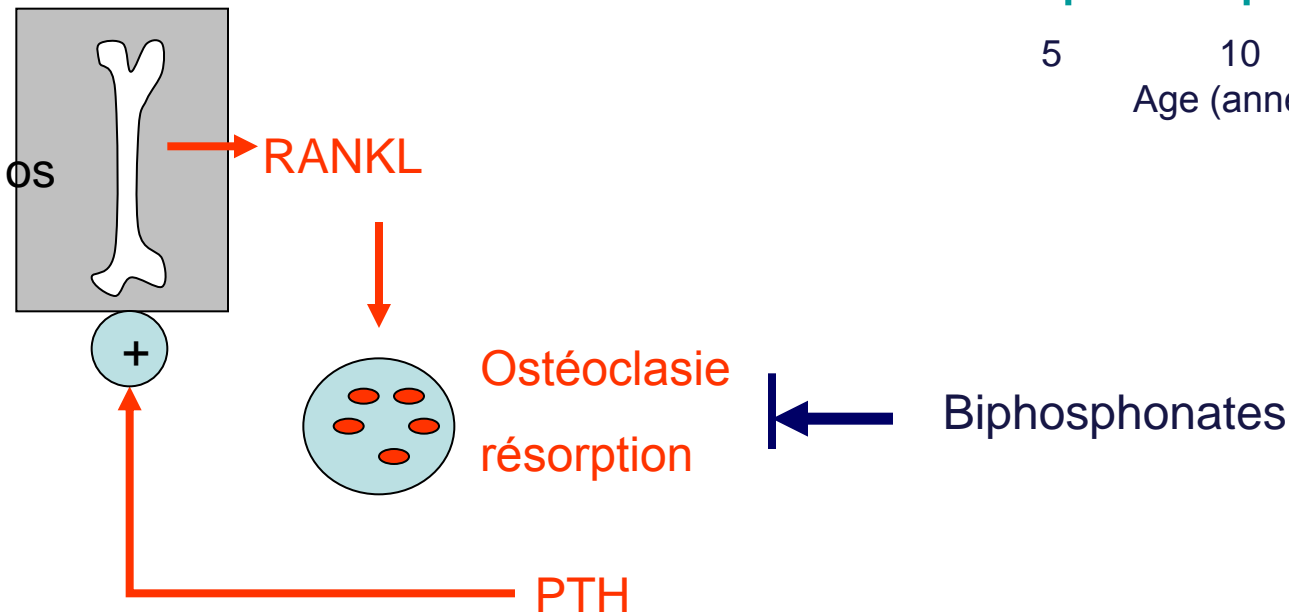
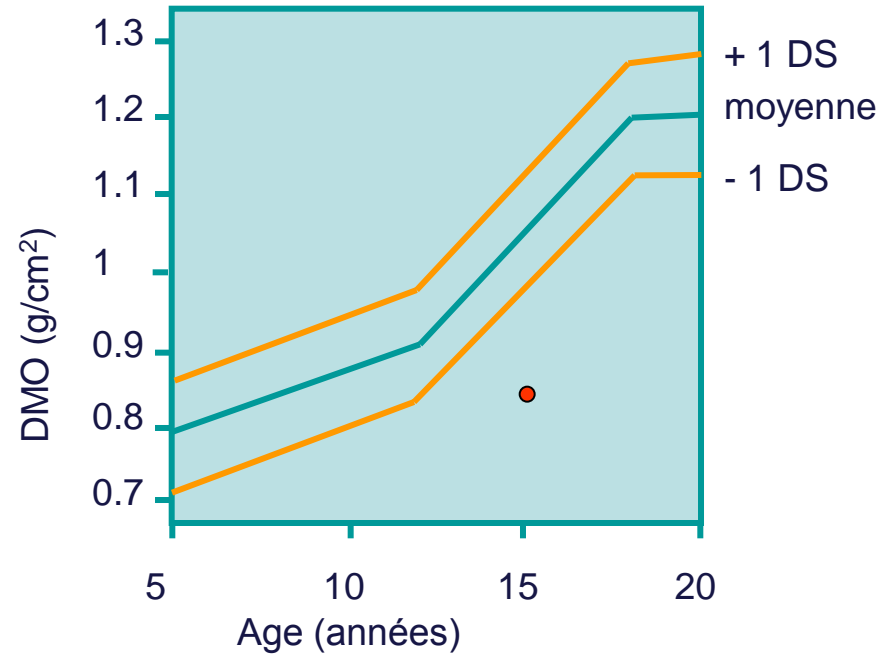
Effet antirésorbif des biphosphonates

Nitrogen-containing BPs

Inhibit the prenylation and function of GTP-binding proteins required for osteoclast formation, function, and survival

Rho s
Rac s
cdc42 s

alendronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, zoledronate



Évolution sous traitement

date	J1	J20	M1,5	M2	M3			M3,5	M5	
Ca ⁺⁺	4	2,65	2,95	2,74	2,89	2,79	3,1	2,75	3,23	2,7
Ph		0,48	0,8	1,24		0,87	1,05	0,79		0,83
Ph alc		1068	1079	939		811	861	833		523
PTH	873	680				690		820		
Ca ^{+/cr}	2.5	0,56						0,27		

↑
Aredia
↑
Aredia
↑
chirurgie
↑
Aredia
↑
Aredia

mise en condition par pamidronate IV, 1mg/kg

chirurgie cervicotomie unilatérale: échec (anapath extemporanée)

Évolution post opératoire

	M5,5	J1PO	J2PO	J3PO	J4PO	J15PO	M1PO	M1,5	M2,5
Ca ⁺⁺	2,49	2,15	2	2	2	2,17	2,9	2,15	2,64
Ph	0.65	0,69		0,9	1,22				1,63
Ph alc	1200	715		720	799				360
PTH		7			24				14
							0.05		0,55

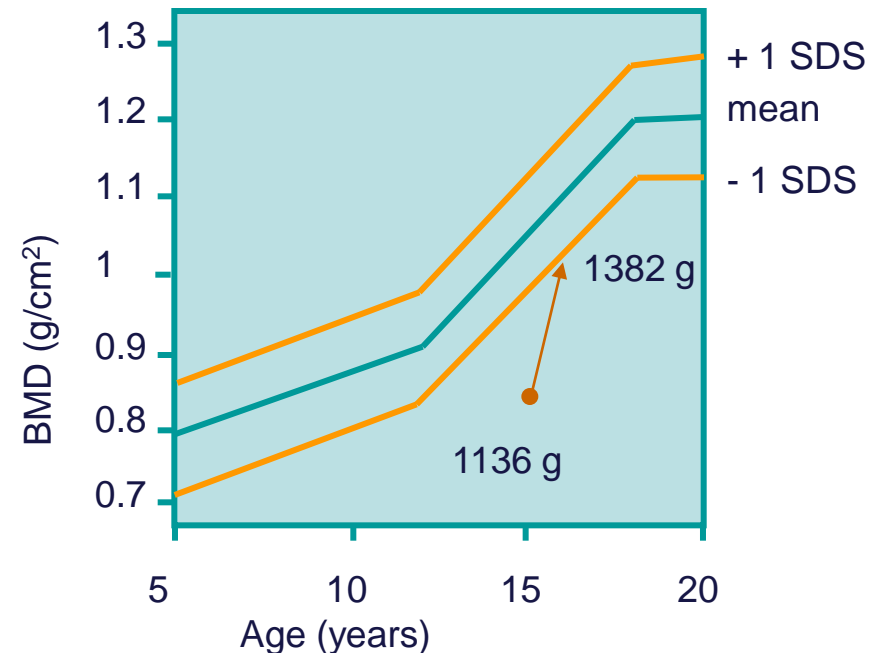
↑
Chirurgie 2
↑
Ca 4g/j
Un alfa 4 µg/j
Ca 3g/j
Un alfa 3 µg/j
Ca 2g/j
Un alfa 2 µg/j
Ca
Stop Un alfa
Uvédose

Nécessité d'un apport en calcium et vitamine D prolongé en post-opératoire

La récupération en contenu minéral en post opératoire est très importante

Evolution de la densité osseuse et du contenu osseux

	Avant chirurgie	Après chirurgie + 3 mois
DMO Totale Z-Score	0.791 g/cm ² -3.0 CMO: 1136 g	0.967 g/cm ² -1.2 CMO: 1382 g +246 g (>2g/jour)
L1 L4 Z-Score	0.740 g/cm ² -2.5	1.029 g/cm ² -0.5



Plasticité importante du tissu osseux chez l'enfant

À distance: bilan étiologique négatif, normalisation de la calcémie persistant après 2 ans)

CONCLUSIONS

La calciurie détermine le niveau de réplétion de l'organisme en calcium (sauf pathologie du set point: calcium-sensor)

Le taux de PTH doit toujours être raisonné en termes d'adéquation par rapport à la calcémie (hyper ou hypoparathyroïdie primitive), et à la réplétion en calcium (calciurie) et en vitamine D (25 OHD) (hyperparathyroïdie secondaire)

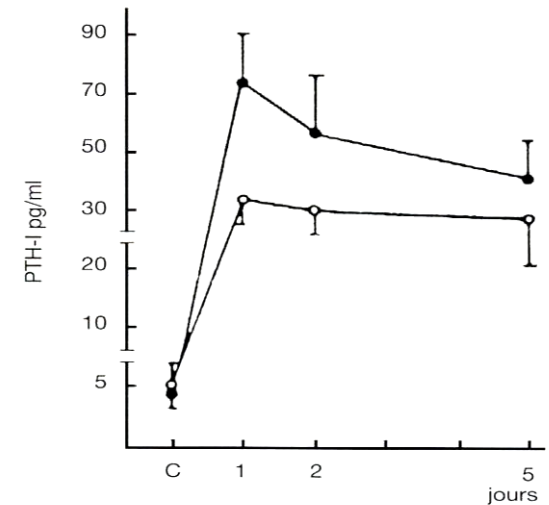
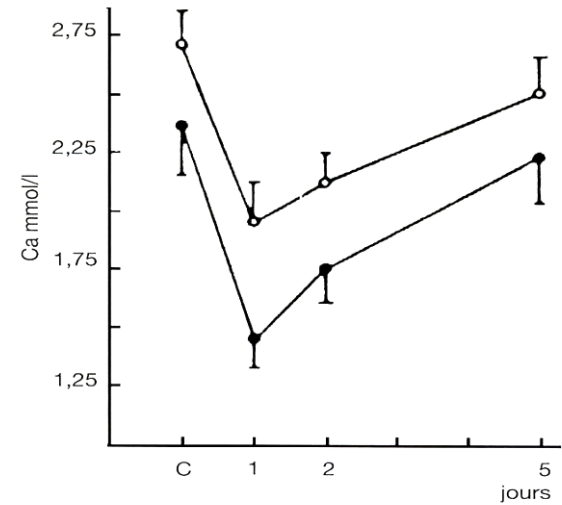
La magnésémie est un paramètre intéressant

Le dosage de la 1,25 OHD n'est quasiment jamais utile (activation de la un-hydroxylation: leucémies, tuberculose, sarcoidose...)

Au-delà de ces notions de base, des recherches étiologiques plus élaborées peuvent être faites....



	<i>Cordon (sang veineux)</i>	24-28 h	48-72 h	96-158 h
Ca	2,70±0,17	2,37±0,22	2,42±0,20	2,49±0,22
Ca ⁺⁺	1,41±0,08	1,11±0,09	1,13±0,09	1,21±0,08
P	1,89±0,32	2,40±0,31	2,51±0,36	2,53±0,34



Après la naissance

modification rapide du métabolisme P/Ca

diminution de la calcémie, minimum à J3 2 mmol/l normalisation entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour de vie

augmentation de la PTH et de la 1-25 OH₂ D 100 pmol/l

valeur du phosphore qui dépend des apports alimentaires et de la fonction rénale

Hypocalcémies néonatales

hypocalcémie néonatale précoce:

Peu symptomatique
4 premiers jours de vie

prématurés +++, mère diabétique, souffrance néonatale
inadaptation du prématuré :

Calcitonine ?

Hypomagnésémie ?

hyperphosphatémie ?

PTH, 1-25 OH D ne sont pas en cause

Importance d'un traitement préventif

hypocalcémie néonatale tardive:

entre 5 et 10 jours de vie

- La symptomatologie plus bruyante

hyperphosphatémie

hypomagnésémie

hypoparathyroïdie, les taux de PTH inadaptés à la calcémie

1-25 OH₂ D basse.

se corrige spontanément et ne récidive pas.

la charge phosphorée, le déficit en Vit D favorisent, mères prenant des anticonvulsivants, phénitoïnes ou barbituriques

hypert PTH maternelle

mutation activatrice du récepteur calcium (CaRS)

syndrome del 22 q11, syndrome de DiGeorge, insuffisance vélopalatine

Hypercalcémies néonatales

Calcémie > 2,62 mmol/l (105 mg/l) ou en calcium ionisé > 1,40 mmol/l jusqu'à 3,2 mmol/l (130 mg/l) pas de signes

-vomissements, irritabilité, polyurie , déshydratation, bradycardie, QT court

Carence d'apport en phosphates (prématuré)

Hypercalcémie idiopathique bénigne : fréquent, calcémie à 2,8 à 3 mmol/l PTH et 25OH₂ D sont normaux, il n'y a pas d'hypercalciurie, phosphates élevés, régression se fait en 1 à 6 mois, arrêt de l'apport de vit D

Hypercalcémie secondaire à une hypocalcémie maternelle

PTH, 1-25 OH₂ D élevées

Cytostéatonecrose

Hypercalcémies syndromiques:

Williams-Beuren délétion 7q11.23. 1/25 000 naissance;

facies d'Elfe, Cardiopathie congénitale dans 70% des cas

Syndrome IMAGE (I = Intra uterine growth retardation, M = Metaphysal dysplasia, A = Adrenal Hypoplasia, Ge= Genitalia): insuffisance surrénale +++

Chondrodysplasie métaphysaire de Jansen: Mutation activatrice du gène du récepteur à la PTH

Hypophosphatasie (phosphatases alcalines)

Hyperparathyroïdie par mutation inhibitrice du CaSR

Hyperparathyroïdie par déficit de la 24 hydroxylase

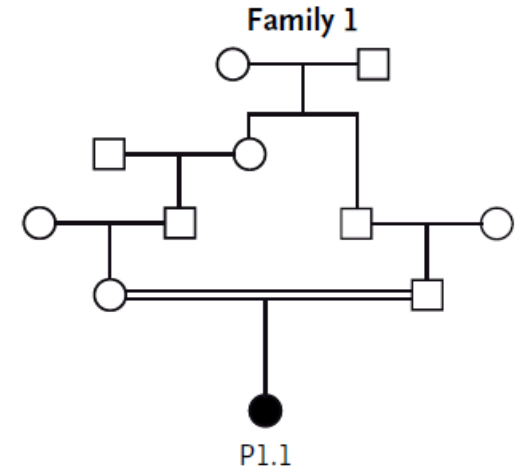
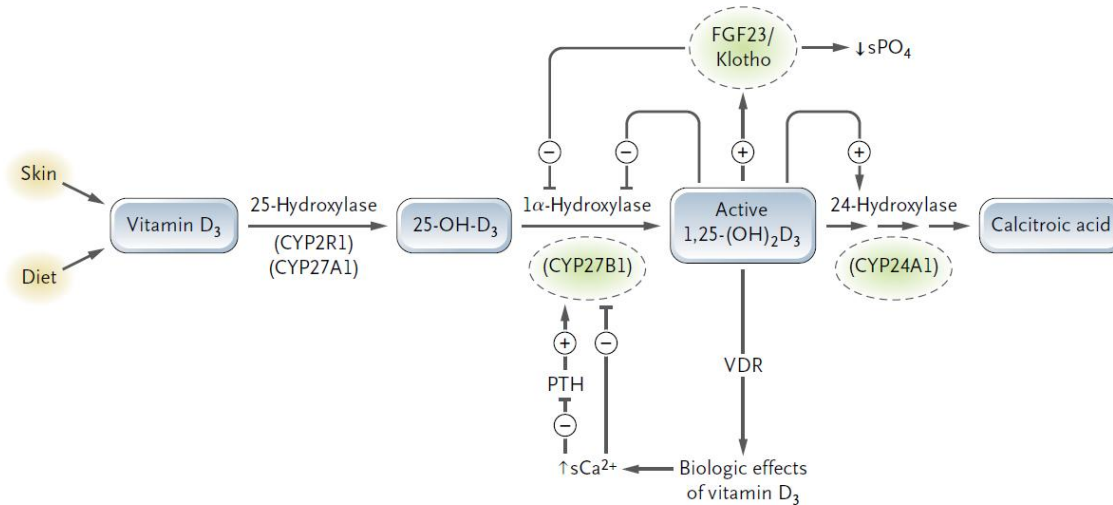


Williams-Beuren



Jansen

Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia



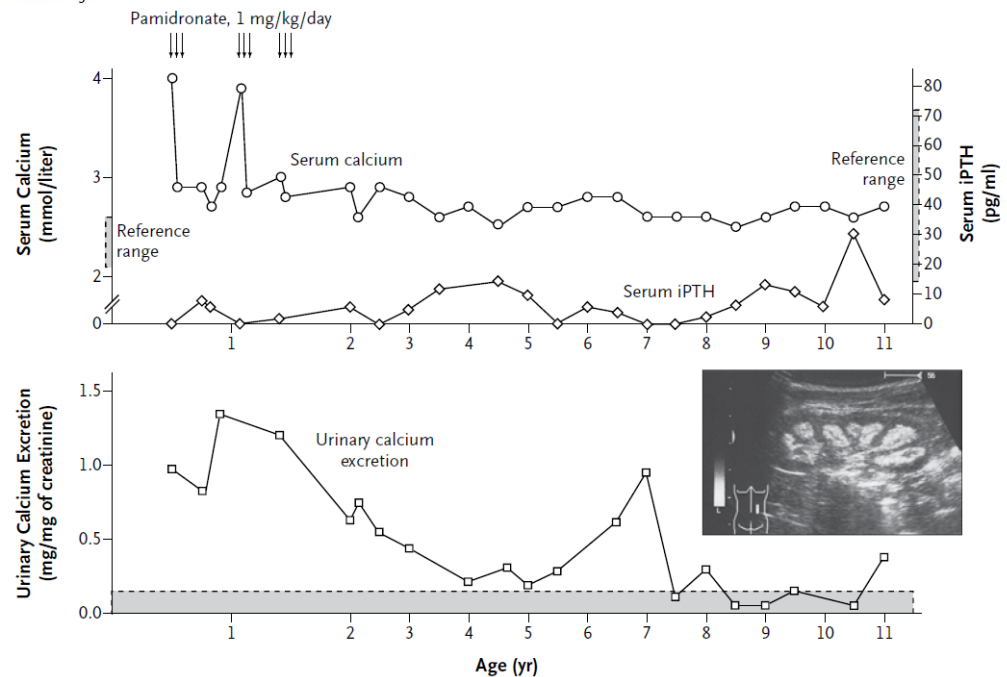
Schlingmann et al, NEJM, 2011

Hypercalcémie persistante du nouveau né après traitement symptomatique

PTH basse, 25 OHD basse, 1,25 élevée

Contexte génétique

mutation de la 24 OHase



Take home messages -1

- Quand la calcémie est élevée la PTH doit être freinée, sinon c'est une hyperPTH**
- Quand la calcémie est élevée la calciurie est élevée sinon c'est une mutation du CaSR (vérifier la magnésémie)**
- Une hyperPTH primitive du sujet jeune impose un bilan de NEM**
- Le traitement de l'hypercalcémie subaigüe repose sur la perfusion de bisphosphonates**

**Quand la vitamine D est elle responsable
d'hypercalcémie ?**

Excès: intoxication

Métabolisme: intolérance

Quel profil métabolique ?

Calcium plasmatique

Calcium urinaire

Phosphatémie

PTH

Quel profil métabolique ?

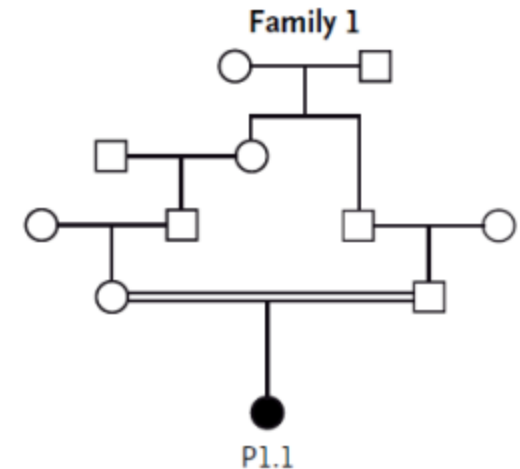
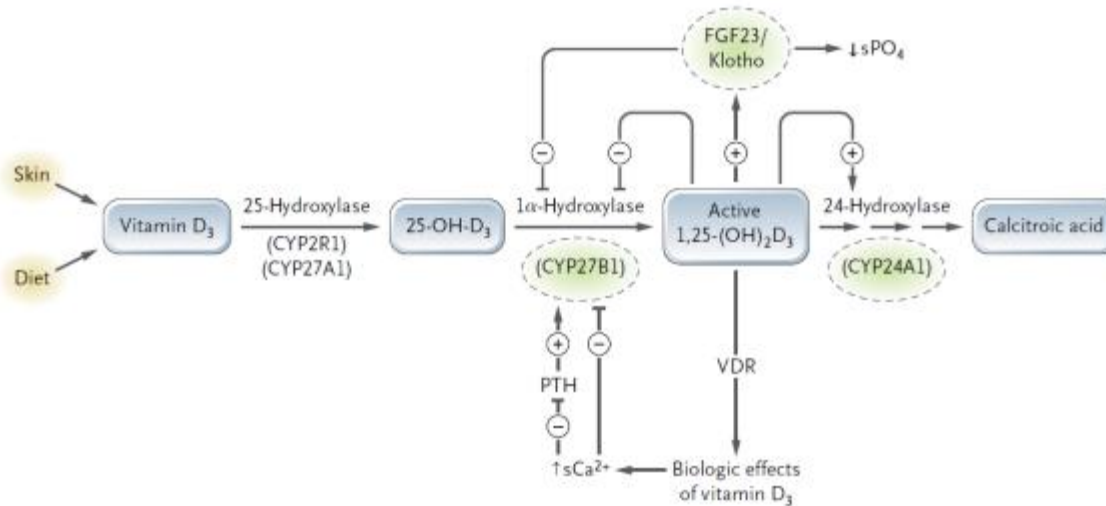
Calcium plasmatique: élevé

Calcium urinaire: élevé

Phosphatémie: élevé (non hyperPTH)

PTH: freinée

Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia



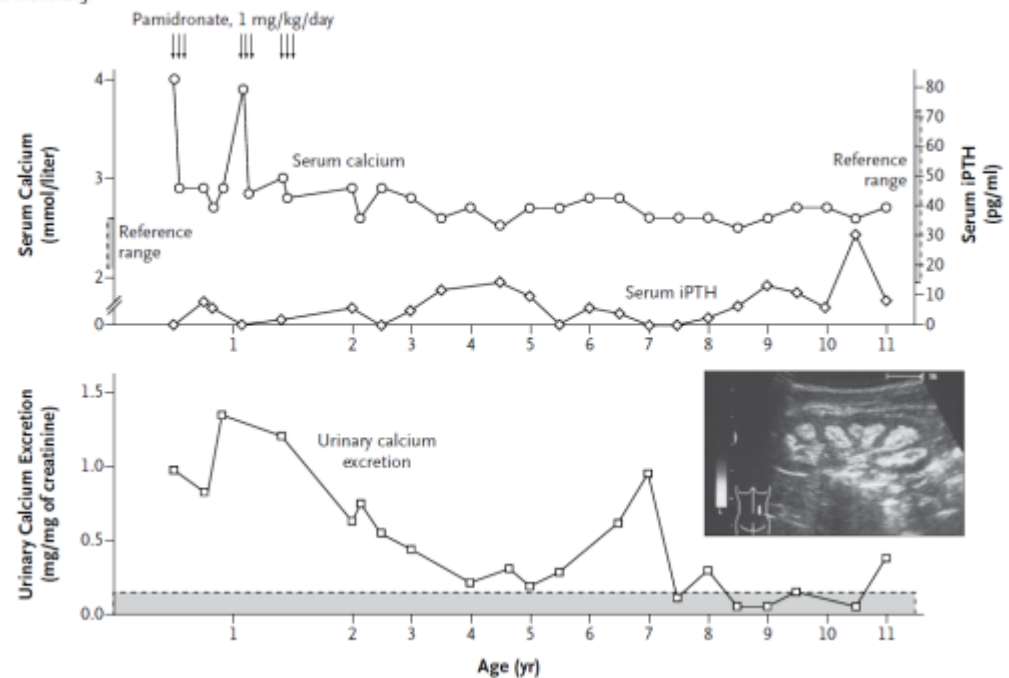
Schlingmann et al, NEJM, 2011

Hypercalcémie persistante du nouveau né après traitement symptomatique

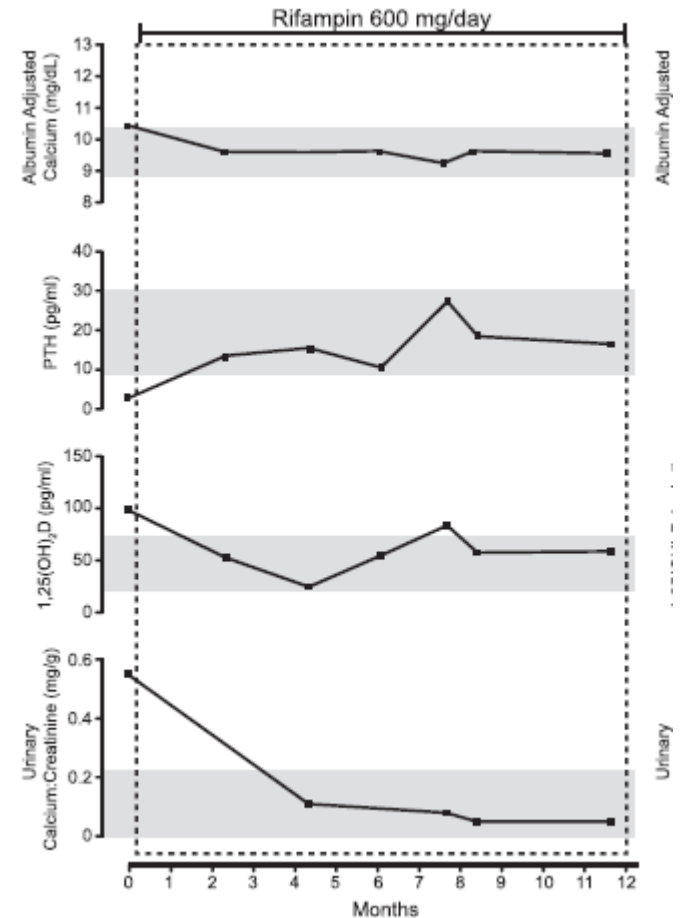
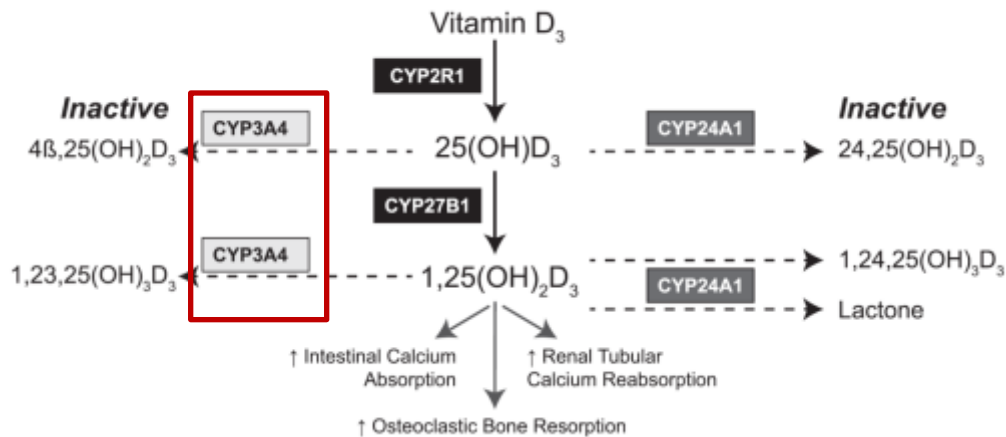
PTH basse, 25 OHD basse, 1,25 élevée

Contexte génétique

mutation de la 24 OHase



CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients With *CYP24A1* Mutations



Hawkes et al, JCEM 2017

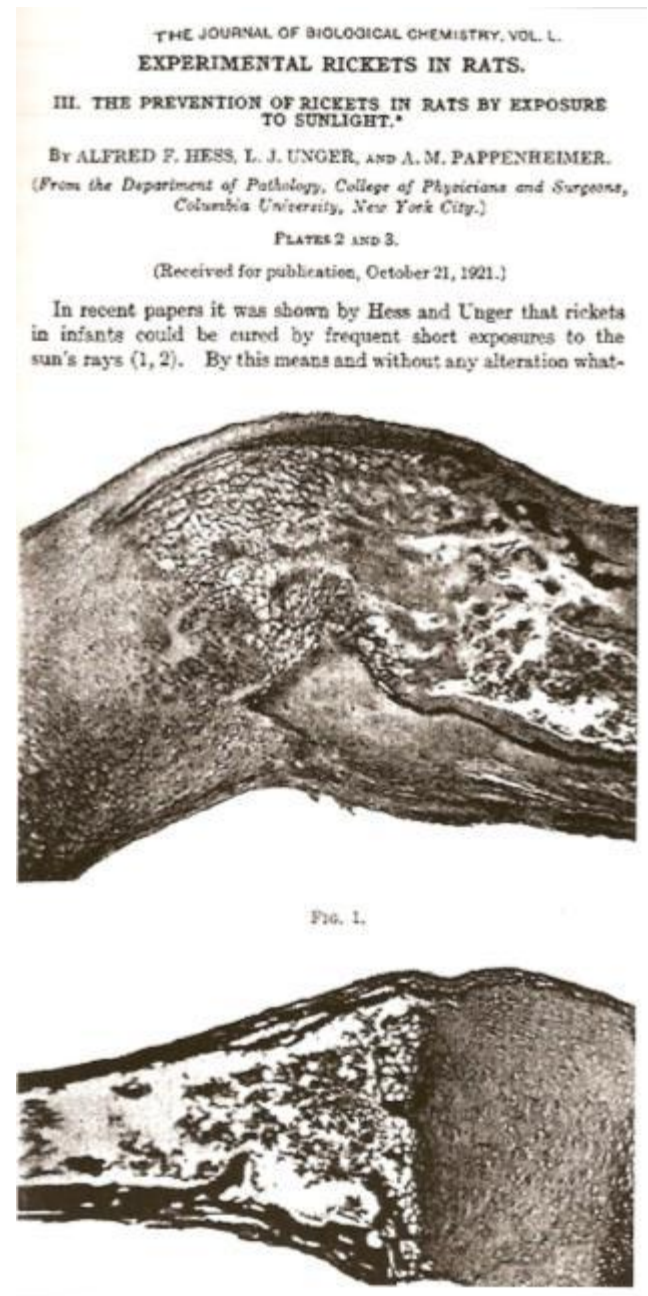
Anomalie de la minéralisation

Rickets Today — Children Still Need Milk and Sunshine
N. Bishop, 1999



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

vitamine D
Calcium
phosphore



Rachitismes

	Calcium deficiency	Phosphate deficiency
Nutritional rickets	Calcium deprivation Vitamin D deficiency	Neonatal rickets Antacid misuse Phosphate binders
Absorptive rickets	Malabsorption diseases Bile salts depletion Phenytoin therapy	
Renal rickets	Renal insufficiency Renal tubular acidosis	Fanconi's syndromes (types 1 and 2, secondary) X-linked recessive hypophosphatemic rickets (Dent's disease) Hypercalciuric hypophosphatemic rickets
Metabolic rickets	25OHD-1 α -hydroxylase deficiency (vitamin D-dependent rickets) End-organ resistance (hereditary vitamin D-resistant rickets)	X-linked hypophosphatemic rickets Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets Tumor-induced osteomalacia

TABLE 2 Radiographic Features of Rickets (a 10-Point Scoring System)

Wrist*: Score both the radius and the ulna separately

Grade	Radiographic features
1	Widened growth plate, irregular metaphyseal margins, but without concave cupping
2	Metaphyseal concavity with fraying of margins

2 bones × 2 points = 4 points possible

Knee*: Score both the femur and tibia separately

Multiply grade in A by the multiplier in B for each bone, and then add femur and tibia scores

A		Degree of lucency and widening of zone of provisional calcification
Grade		
1		Partial lucency, smooth margin of metaphysis visible
2		Partial lucency, smooth margin of metaphysis not visible
3		Complete lucency, epiphysis appears widely separated from distal metaphysis

B		
Multiplier		
0.5		≤1 condyle or plateau
1		2 condyles or plateaus

2 bones × 1 point × 3 points = 6 points possible

Total: 10 points possible

* Score the worst knee and the worst wrist.

Reproduced with permission by Oxford University Press from Thatcher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. *J Trop Pediatr.* 2000;46(3):132-139; ©Oxford University Press.



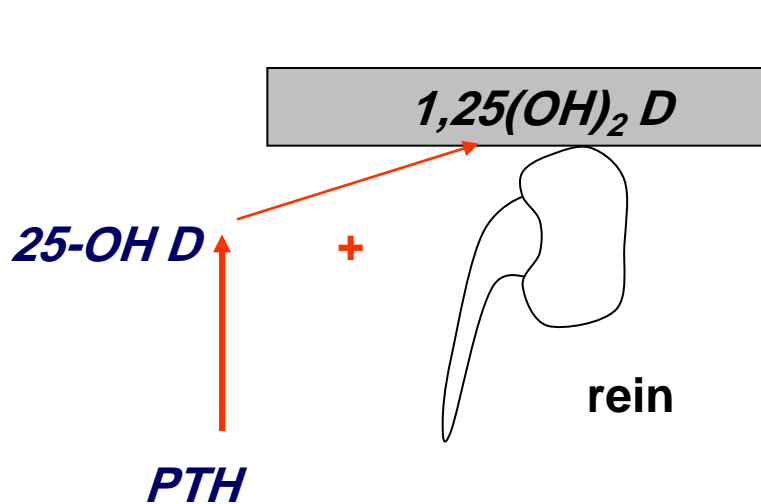
TABLE 1 Biochemical Manifestations of Different Stages of Vitamin D Deficiency

	Plasma Ca ⁺⁺	Plasma PO ₄	ALP	PTH	25(OH)-D	1,25(OH) ₂ -D	Radiograph Changes
Early	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopenia
Moderate	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Rachitic changes +
Severe	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Rachitic changes ++

VITAMINO-RESISTANCE OU DEPENDANCE

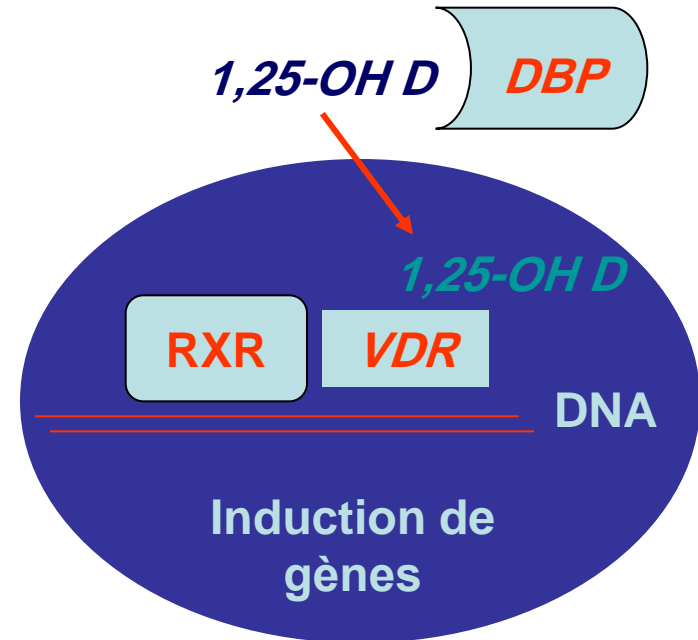
1- α hydroxylase

Vitamins-dépendance



Anomalie du VDR

Vitamins-résistance



Clonage de la 1- α hydroxylase

(Miller, 1997)

Exceptionnel

Traitement par calcitriol

Polymorphismes

Clonage du VDR

Effets pléiotropes (alopécie)

Exceptionnel

Traitement par calcium IV

Polymorphismes

Nutritional Rickets

Rickets: delay in or failure of mineralization at the unfused growth plates

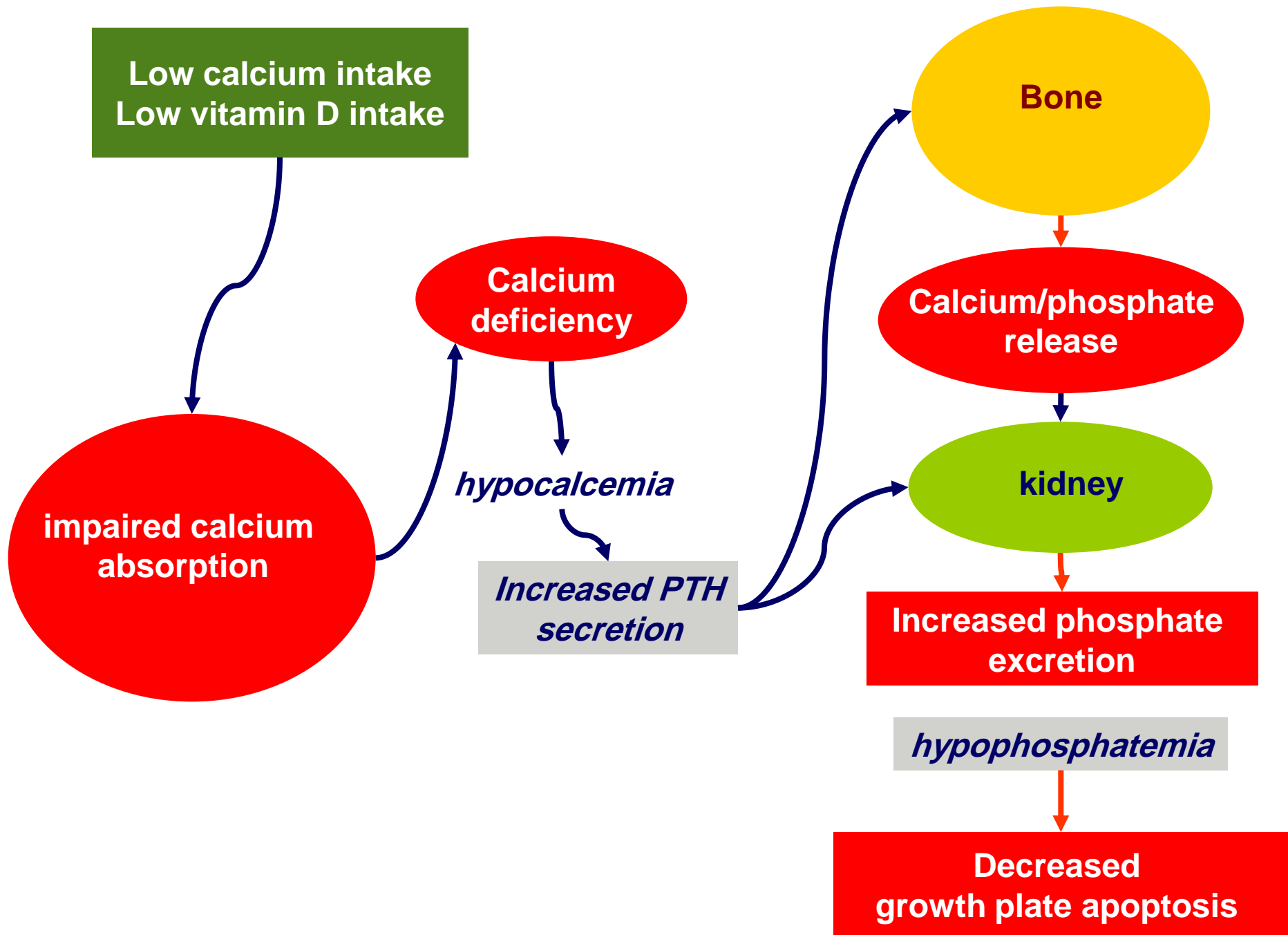
Nutritional: lack of supply of: vitamin D, calcium (or phosphorus)

The role of vitamin D is *to assist* in the maintenance of normocalcaemia and the prevention of hypophosphataemia

Despite the absence of vitamin D receptor, a diet rich in calcium and phosphorus allows normal growth plate development and bone mineralization

In vitamin D deficiency intestinal absorption of calcium is about 10-15%

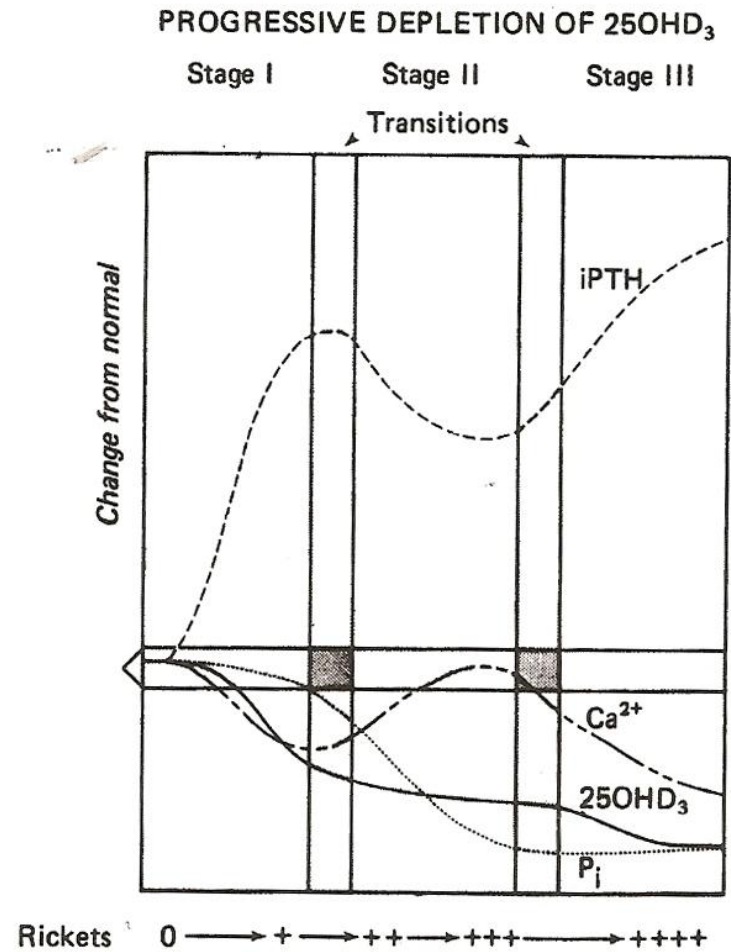
In vitamin D replete state it reaches 60-80 % by active transport



Low vitamin D or calcium intake

hallmarks

- Increased PTH level (moderate)
- Low phosphate level
- Increased alkaline phosphatase +++
- Decreased calciuria ++



From Arnaud et al, 1975

TABLE 1 Biochemical Manifestations of Different Stages of Vitamin D Deficiency

	Plasma Ca ⁺⁺	Plasma PO ₄	ALP	PTH	25(OH)-D	1,25(OH) ₂ -D	Radiograph Changes
Early	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopenia
Moderate	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Rachitic changes +
Severe	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Rachitic changes ++

N indicates normal; ↑, increase; ↓, decrease. + mild changes, ++ moderate to severe changes

Adapted with permission from Levine M, Zapalowski C, Kappy M. Disorders of calcium, phosphate, PTH and vitamin D metabolism. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005:762.

Low vitamin D intake

	nmol/l	µg/l
Toxic	> 200	>80
Fully replete	>70	>30
Insufficient	<30	<20
Deficient	<15	<10

From Allgrove

Allgrove & Shaw Ed, Karger 2009

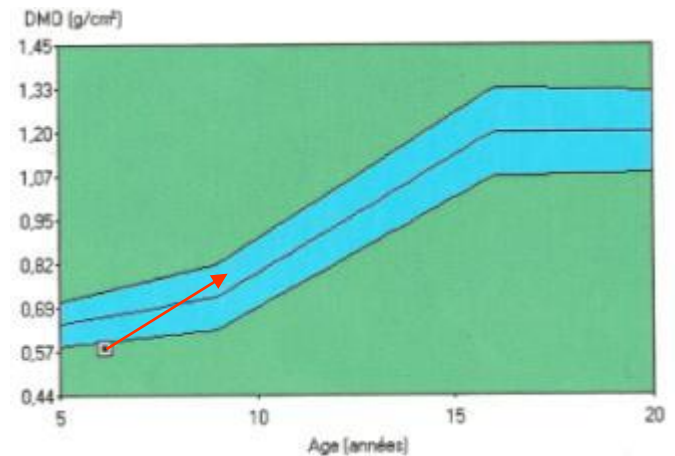
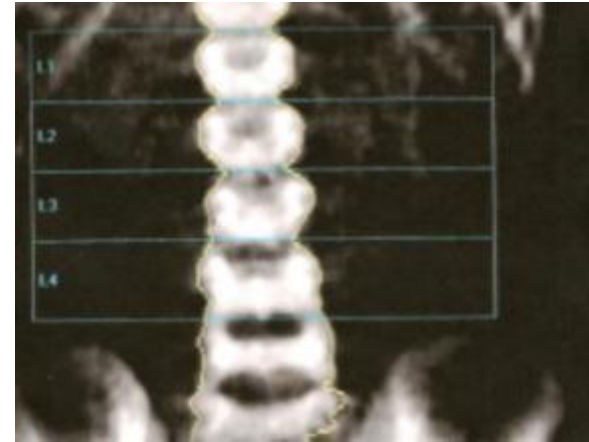
Deficiency

Rickets

Osteomalacia

Decreased bone mineral density (BMD)

Growth defect



Low vitamin D intake

Angelina
Russian origin, adopted
6 years old: lower limbs deformity

Hypophosphatemic rickets ?
Vitamin D deficiency ?
Calcium deficiency ?

Calcium: 2.4 mmol/l
Phosphate: 1.1 mmol/l
Urine calcium: < 0.01 mmol/mmol creat
Alkaline Phosphatase: 555 mU/l
PTH: 65 ng/l
25 OH : 12 µg/l
FGF 23: normal range



	5 y 6 m	5 y 9 m	6 y 3 m	6 y 6 m	7 y 6	8 y
Ca mmol/l	2.4	2.37	2.34	2.31	2.31	2.60
Ph mmol	1.12	1.22	1.36	1.38	1.43	1.60
ALP	555	456	392	450	658	782
PTH pg/ml	65	25	33		30	
25 D	12	42	82		34	38
Ca/cr	0.01	0.6	0.24	0.34	0.44	0.6
Ph reabs	85 %	95 %				



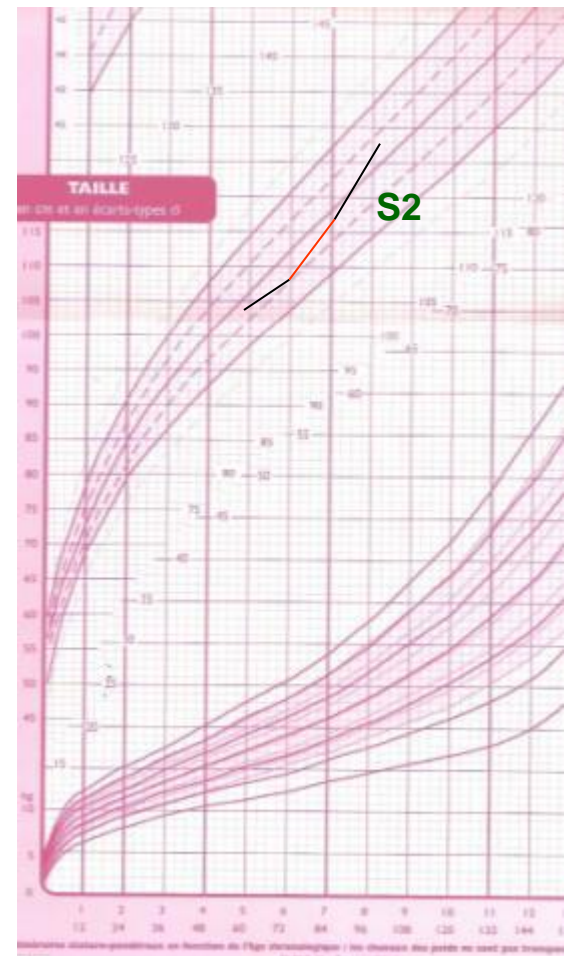
Vitamin D
100 000 x 2
Calcium
500 mg/d



Vitamin D
100 000 / 3 mths
Calcium
500 mg/d



Puberty
GnRH analog



Hepathic osteodystrophy

➤ chronic liver disease: **vitamin D deficiency +++**

- *malabsorption of fat-soluble vitamins:*
- *deficient intestinal fat-soluble vitamins*
- *malnutrition,*
- *lack of sunlight,*
- *poor 25-hydroxylation :end-stage +++*

➤ **Consequences:**

- *increased PTH +++*
- *bone resorption*
- *low vitamin D binding protein, albumin +++*
- *falsely low 25OHD level: low total, elevated free*
- *PTH reflects calcium status +++*

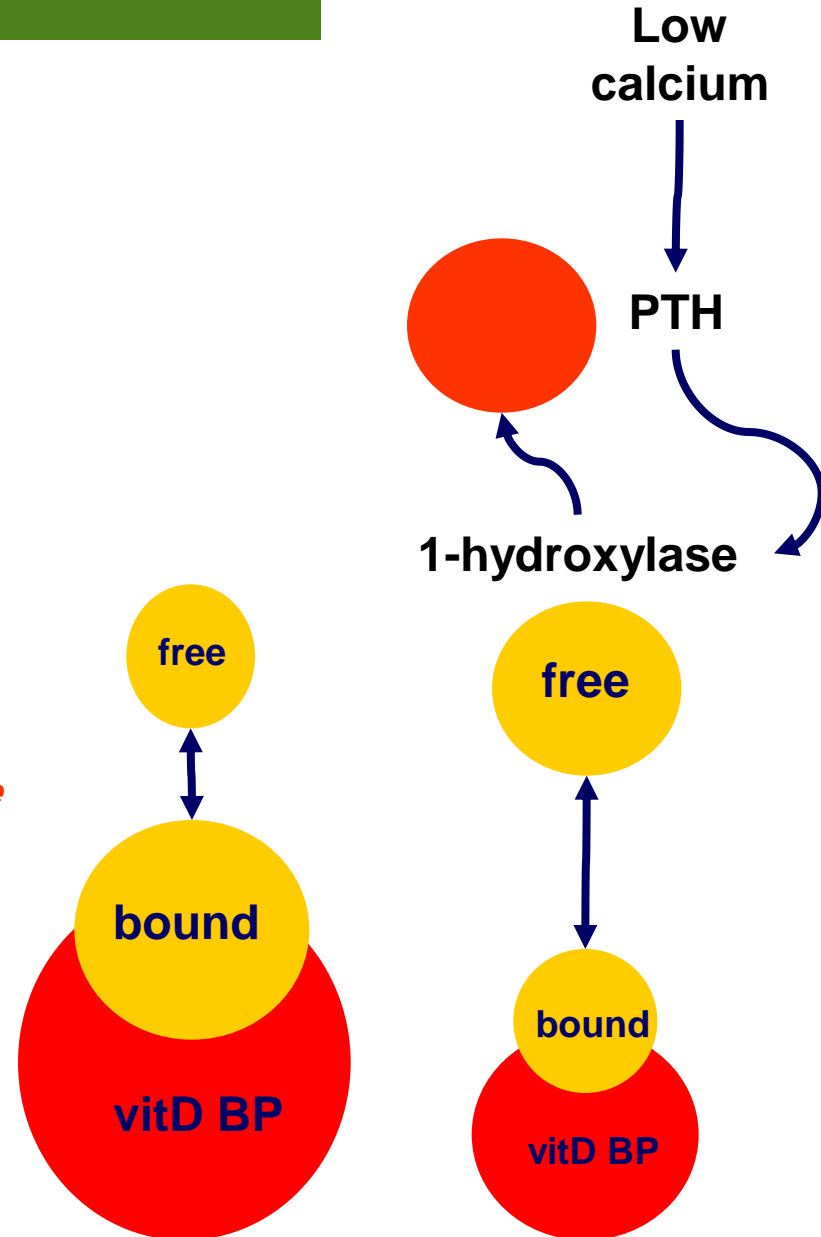
Vitamin D deficiency

Increased PTH level

Low phosphate level

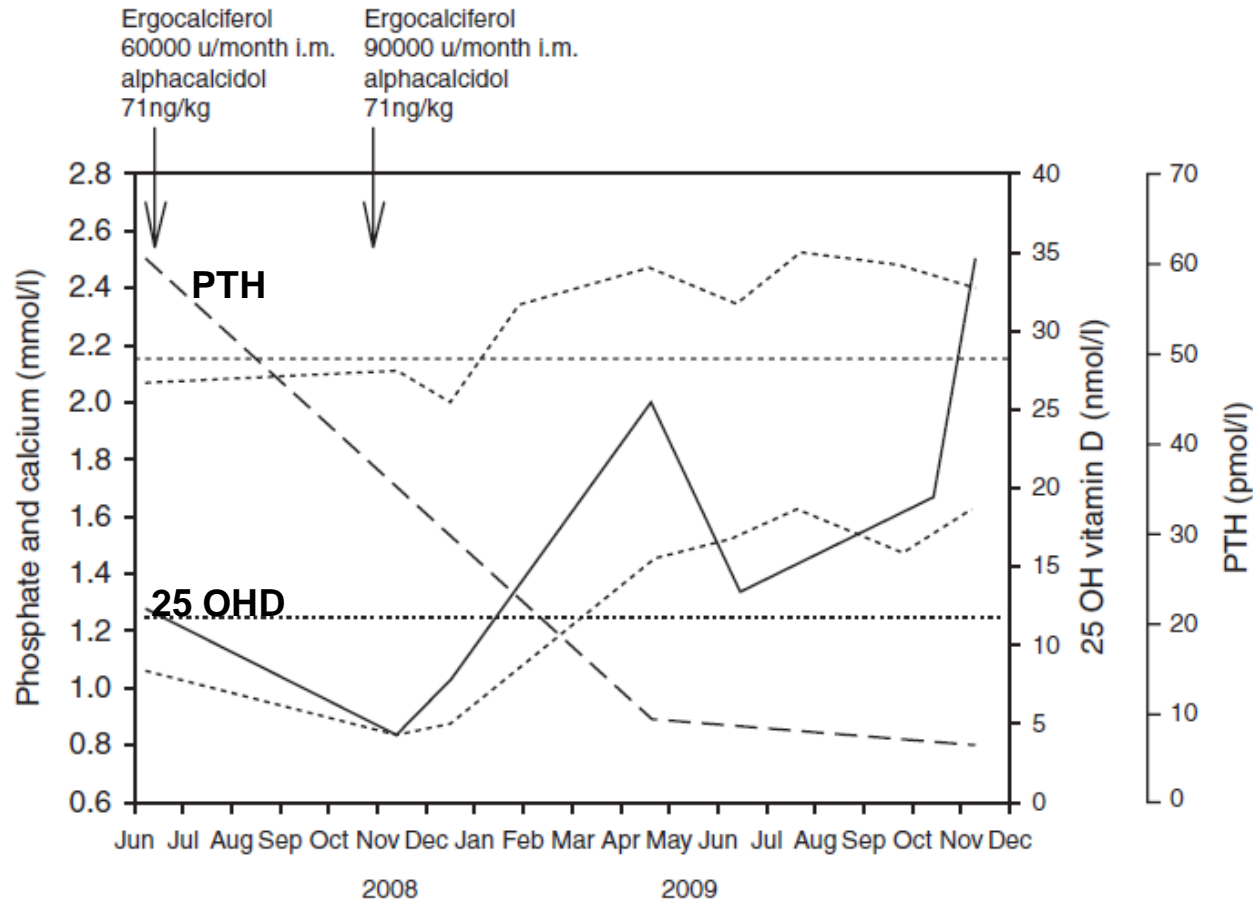
Increased alkaline phosphatase ++

low calciuria ++



Hepathic osteodystrophy: how to treat ?

Cholestatic liver disease



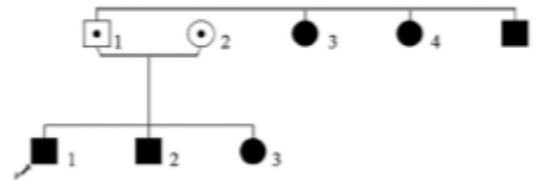
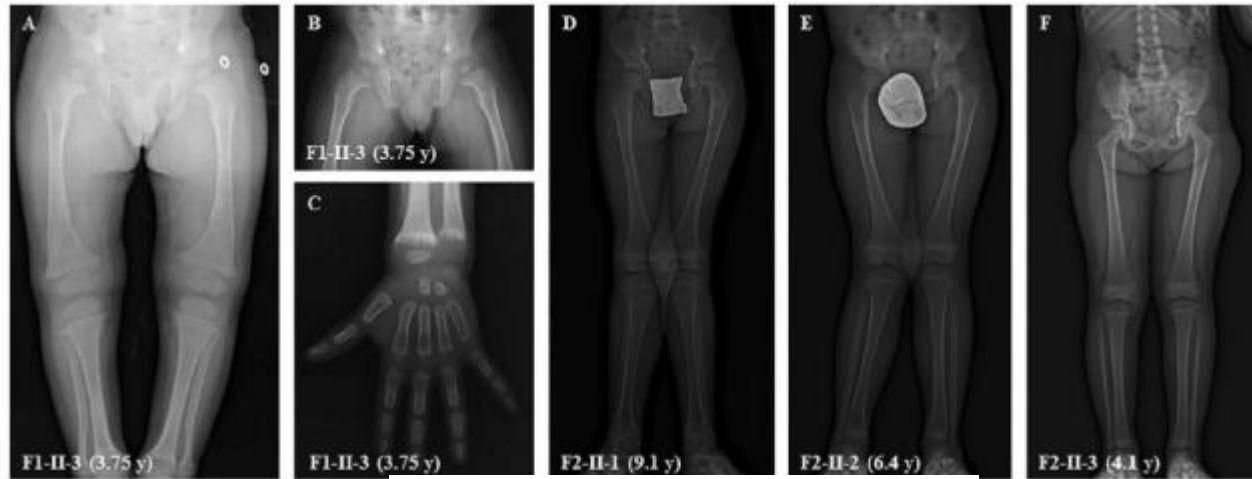
➤ **Energic monthly IM injection of D2 or D3 vit D (100 000 U) (stoss therapy): poor 25 hydroxylation**

➤ **Completed by alphacalcidol or calcitriol**

➤ **Appropriate calcium and phosphate**

Hogler et al, JPGN 2012

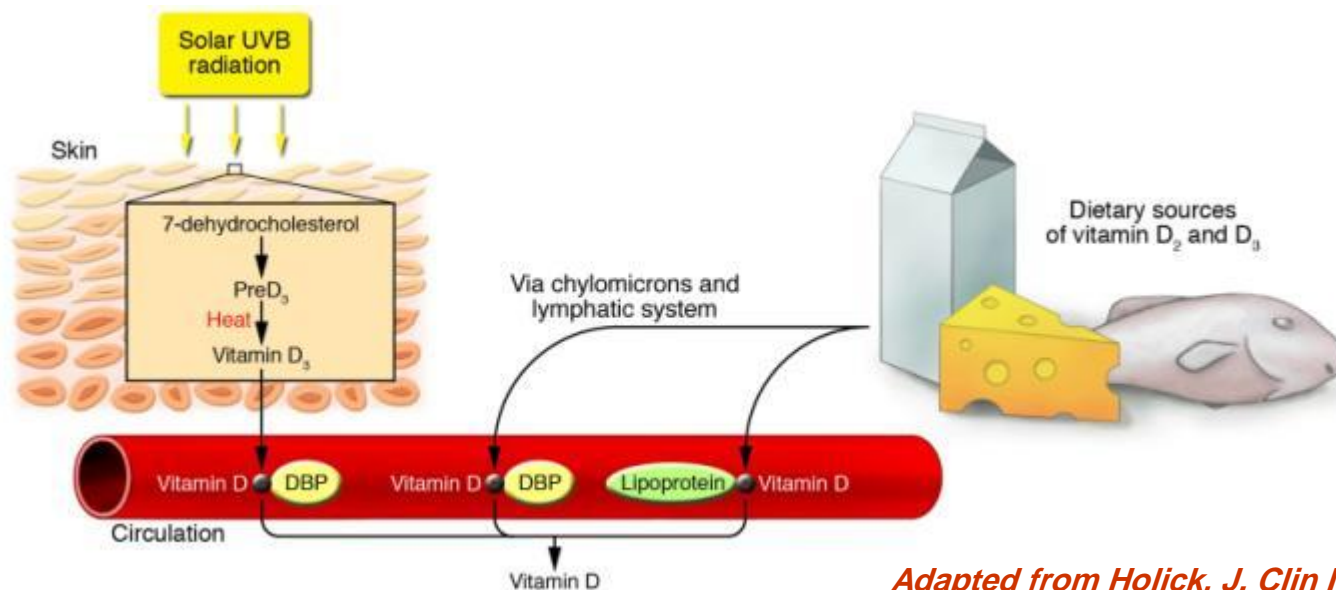
Vitamin D-Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition?



Patient age	Therapy	Routine serum assay					
		Ca	P	PTH (1-84)	ALP	25-OH-D	1,25-(OH) ₂ D
Normal range		mmol/L	mmol/L	pg/mL	UI/L	nmol/L	pmol/L
		2.20–2.65	*	6.5–36.8	—	62.4–282	20–100
F1-II-3							
3.75 yr	D ₃ 25–30 µg/d	1.57	1.44	216	762	<10	194
3.8 yr	Ca 500 mg/d and 1α-OH-D ₃ 4 µg/d (after 1.5 m)	2.55	2.1	96.9	513	10	383
4.5 yr	25-OH-D ₃ 20 µg/d during 0.5 mo (after 2 mo)	2.6	1.6	14.7	302	268	221
5.5 yr	25-OH-D ₃ 20 µg/d	2.48	1.84	21.7	218	182	187

skin

Photobiology of vitamin D



Adapted from Holick, J. Clin Invest, 2006

Vitamin D deficiency and rickets in children and adolescents with ichthyosiform erythroderma in type IV and V skin

Chouhan et al, Br. J. Dermatol, 2012

Personal data: 53 patients, 28 %, with 25 OHD < 10 ng/ml and increased PTH

High prevalence of vitamin D deficiency with increased PTH in skin diseases

Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: A French prospective observational study performed in a reference center

	VitD deficiency	
	Odds ratio (CI _{95%})	p-value
Gender (male)	1.64 [0.38 – 7.13]	0.51
Age (≥25 years)	1.6 [0.41 – 6.19]	0.5
Phototype (IV to VI)	4.6 [1.11 – 19.14]	0.04
Erythema (VAS ≥ 5/10)	0.8 [0.14 – 4.66]	0.8
Scaling (VAS ≥ 5/10)	5.6 [1.31 – 24]	0.02
Ichthyosis global severity (severe-very severe)	8 [1.79 – 35.75]	<0.01
Systemic therapy (acitretin)	3.25 [0.66 – 16.04]	0.15
Season (winter-spring)	8.64 [1.59 – 46.81]	0.01
Sun behavior (Sun avoidance)	1.29 [0.34 – 4.86]	0.71

Lines in bold reflect the four factors that were predictors of vitD deficiency.

Theophille
Epidermolysis bullosa
Progressive rickets
Fractures
Low BMD (- 2.5 SD)
25 OH D: 12 ng/ml
Phosphate: 1.1 mmol/l



11 years



16 years



obesity

Higher vitamin D intake is needed to achieve serum 25(OH)D levels greater than 50 nmol/l in Québec youth at high risk of obesity

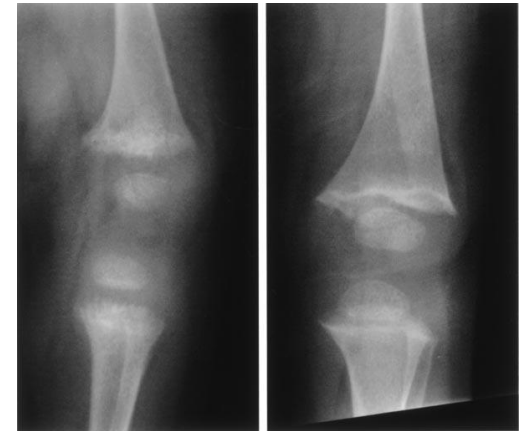
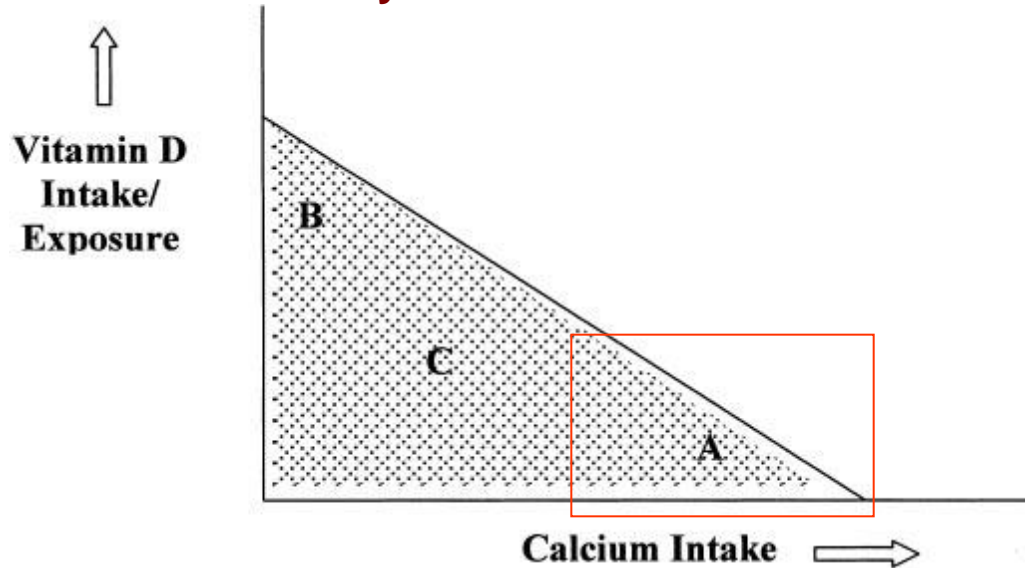
Table 2 Associations between plasma 25(OH)D and selected covariates using multiple linear regression

Explanatory variable	Bivariable model including season		
	β -value	s.e.	P-value
<i>Season^a</i>			
Winter/spring	-8.63	1.90	<0.001
Summer/fall	Ref.	Ref.	Ref.
Physical activity (1 s.d.) ^b	2.00	0.97	0.0391
<i>Sex</i>			
Girls	1.03	1.92	0.59
Boys	Ref.	Ref.	Ref.
Fat mass index (1 s.d.)	-2.64	0.92	0.004
Milk (serving)	2.92	0.96	0.002
Dietary calcium (1 s.d.)	2.40	0.92	0.009
Dietary vitamin D (1 s.d.)	1.51	0.94	0.107
University-educated parents (yes/no)	2.84	1.86	0.127
Age (years)	-0.15	1.11	0.897

Fracture risk, low BMD (*Bishop et al, JBMR, 2010*)
Increased needs

Low calcium intake

Calcium deficiency can lead to rickets in the same way as vitamin D deficiency



3 months calcium

DeLucia et al. J Clin Endocrinol Metab, 2003

Normal 25 OHD level, increased PTH increased 1,25 OHD level
Frequent in tropical countries

Thacher et al, Ann Trop Paediatr, 2006

Inadequate dietary calcium (200 mg/day)
Recommended 1- 8 years: 700-1000 mg/day

Food-based interventions to improve calcium status

Thacher et al, Bone, 2012

Chronic pseudo occlusive disease

- Parenteral nutrition
- Secondary hyper-PTH
- Phosphate excess
- Calcium deficiency



	13 y	13 y9m	14y
Ca mmol/l	2.39	2.27	2.23
Ph mmol	1.94	1.88	1.9
ALP	244		
PTH pg/ml			239
25 D	20	29	18
Ca/cr	0.01	0.02	0.03

↑
Vitamin D
100 000
/3 mths

↑
Vitamin D
100 000
/1 mth
Calcium 1g/d

Phosphate excess
Calcium deficiency

Repeated or intramuscular vitamin D administration may be necessary, plus calcium +++

	13 y	13 y 9	14 y	14 y 6	14 y 9	15 y	15 y 4	16	16 y 3	16 y 6
Ca mmol/l	2.39	2.27	2.23	2.14	2.12	2.21	2.26	2.28	2.30	2.21
Ph mmol	1.94	1.88	1.9	1.7	1.43	1.60	1.59	1.65	1.17	1.27
ALP	244			656	736	550	445	736	491	491
PTH pg/ml			239	472	433	341	89	206	76	72
25 D	20	29	18	10	9	48	84	117	116	70
Ca/cr	0.01	0.02	0.03		0.02	0.2	0.10	0.00	0.16	0.06

↑
Vitamin D
100 000
3 mths

↑
Vitamin D
100 000
mth

↑
Vitamin D
100 000
15 days

↑
Vitamin D
100 000
Intramuscular/3 months

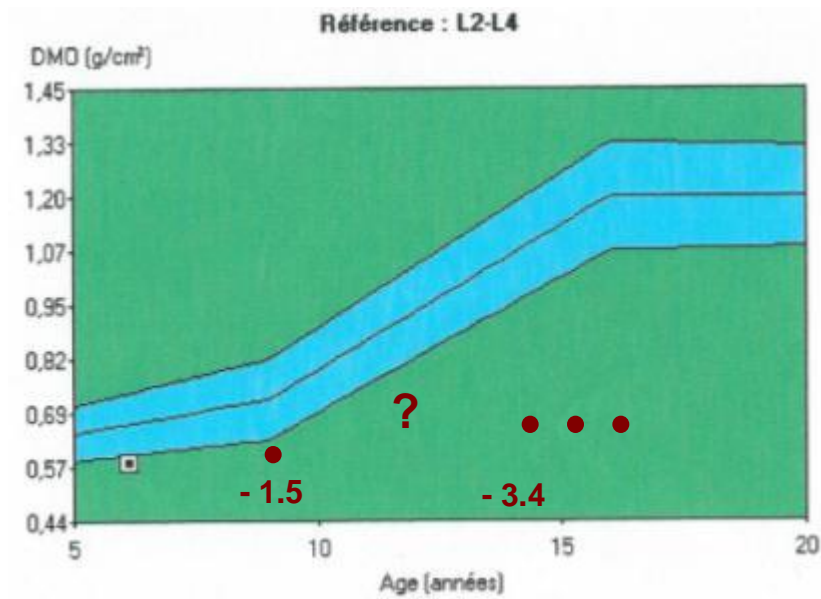
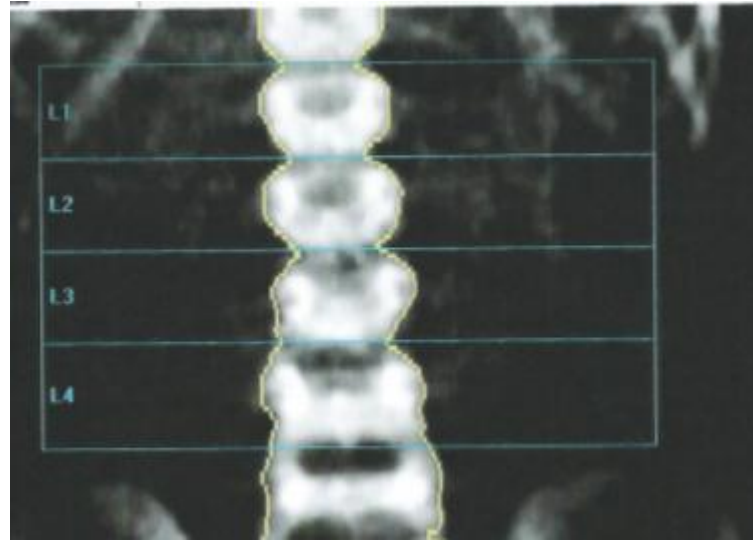
Calcium 1g/d

Phosphate excess
Calcium deficiency

25 OHD deficiency
Calcium deficiency

calcium
deficiency

Control of DMO is necessary



Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics[☆]

Equivalences	Abbreviations and synonyms
<i>Vitamin D</i>	
1 µg = 2.5 nmol	25 hydroxyvitamin D = 25(OH)D = calcidiol
1 µg = 40 IU	1–25 dihydroxyvitamin D = 1.25(OH) ₂ D = calcitriol
<i>Plasma 25(OH)D</i>	
1 ng/mL = 2.5 nmol/L	Vitamin D = Calciferol Vitamin D ₃ = Cholecalciferol Vitamin D ₂ = Ergocalciferol

M. Vidailhet et al.

Archives de Pédiatrie 2012;19:316-328

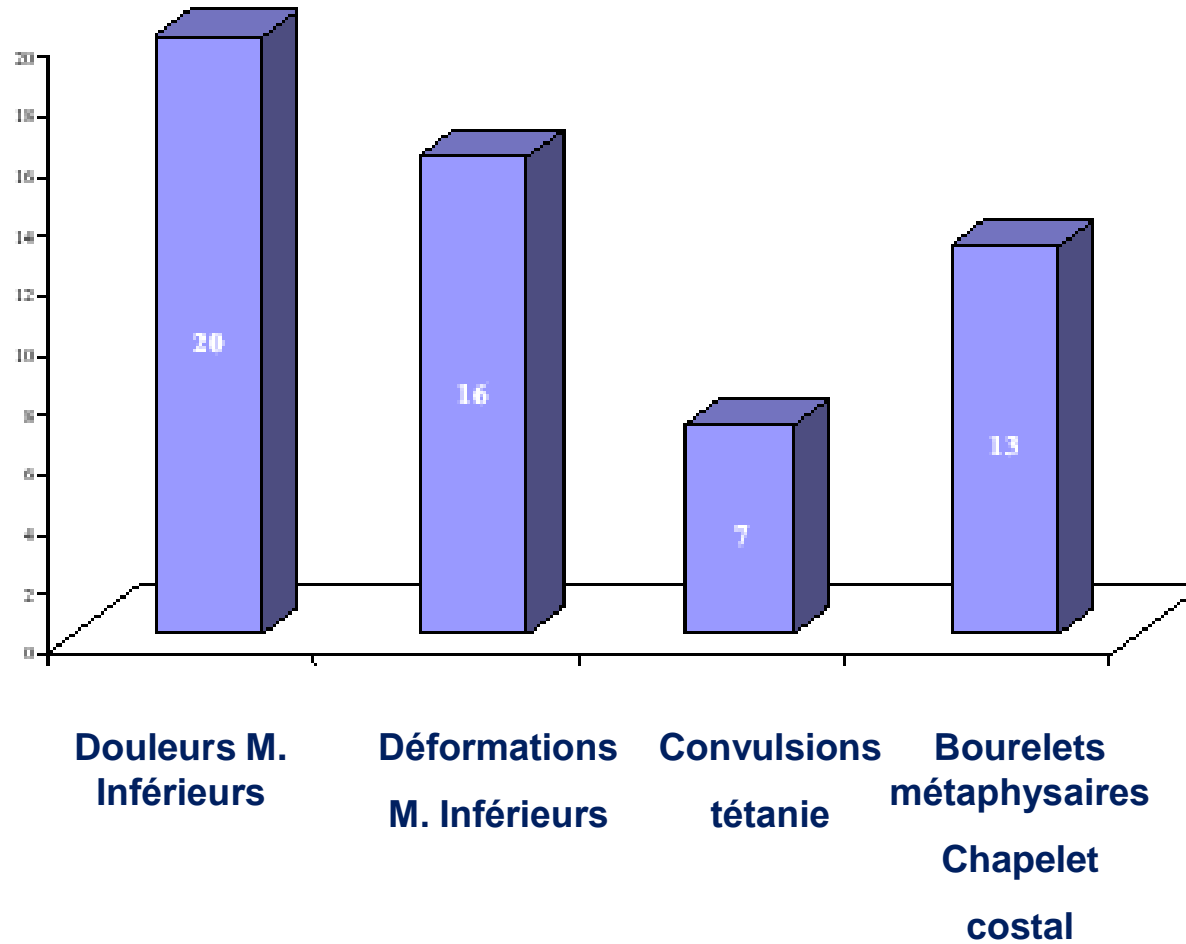
Table II

Examples of recommended vitamin D allowances (µg/day) at different ages in 13 European and North American countries.

Year	Country	3 months	9 months	5 years	10 years	15 years	Adults
2004	Germany + Austria + Switzerland	10	10	5	5	5	5
2009	Belgium	10	10	10	10	10–15	10–15
2007	Spain	10	10	10	5	5	5
2001	France	20–25	20–25	5	5	5	5
1996	Italy	10	17.5	5	5	7.5	5
2004	Denmark + Finland + Sweden	10	10	7.5	7.5	7.5	7.5
1991	United Kingdom	8.5	7	0 (§)	0 (§)	0 (§)	0 (§)
2010	United States + Canada	10	10	15	15	15	15

(§): 10 µg/day in cases of insufficient UVB exposure.

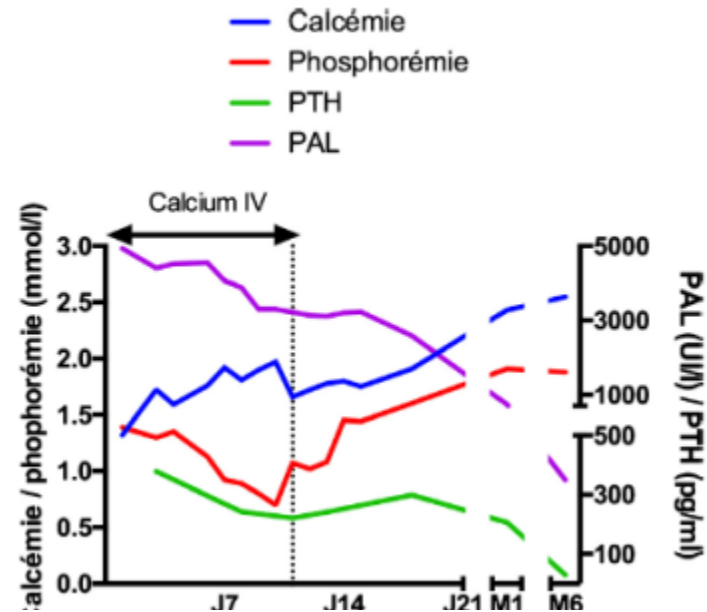
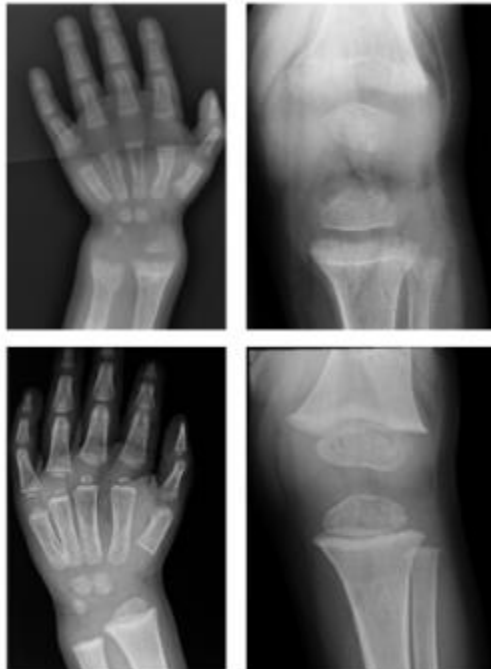
Rachitisme symptomatique de l'adolescent



Rachitisme carentiel sévère du nourrisson : de nouveau d'actualité

Severe nutritional rickets in young children: Resurgence of an old disease

S. Estrade^a, C. Majorel^a, N. Tahhan^b, Y. Dulac^b, C. Baunin^c, I. Gennero^{d,e}, Y. Chaix^a, J.-P. Salles^{e,f}, T. Edouard^{e,f,*}



Population

Femme enceinte
Nourrisson allaité
< 18 mois : lait maternisé enrichi
< 18 mois : lait de vache non enrichi
De 18 mois à 5 ans
et adolescents
Si facteurs de risque de rachitisme

Apports recommandés

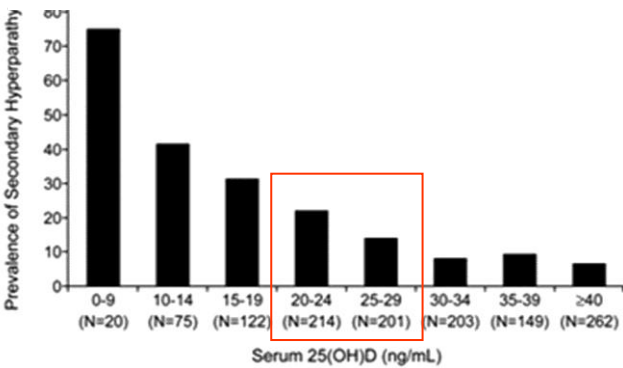
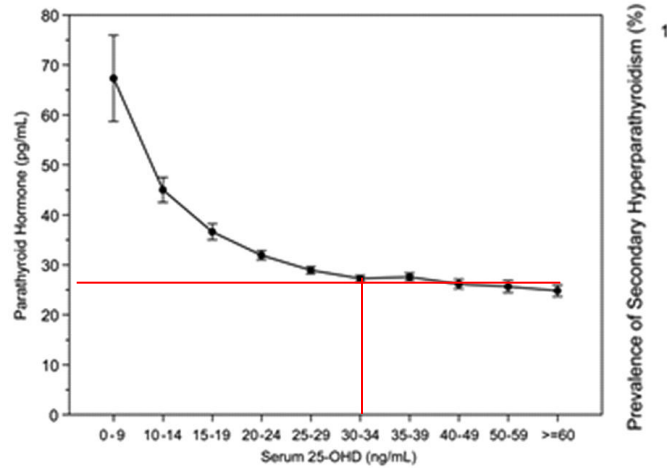
80 000 à 100 000 UI en une prise au début du 7^e mois
1000 à 1200 UI/jour
600 à 800 UI/jour
1000 à 1200 UI/jour
80 000 à 100 000 UI en une prise/3 mois en hiver (novembre et février)

Supplémentation toute l'année de 18 mois à 5 ans
et entre 5 ans et l'adolescence

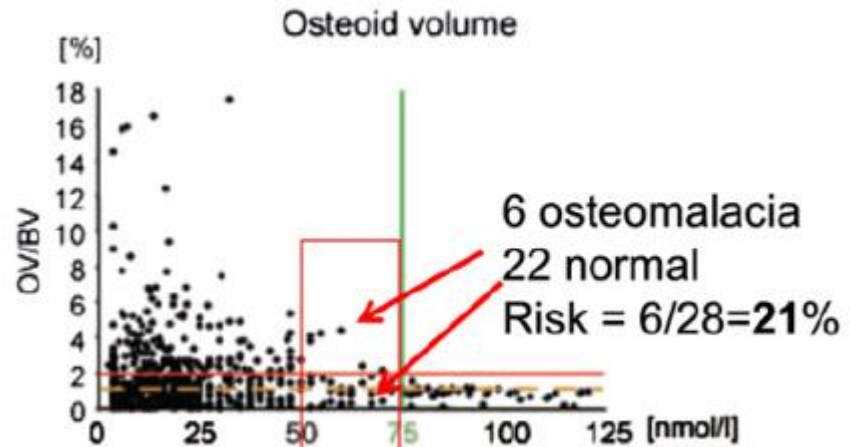
Controversies

Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml)

Vieth, Best Pract & Res Clin Endocrinol, 2011



Holick et al, J Clin Endocrinol Metab, 2012



Priemel et al, JBMR, 2012

Percent of elevated PTH level and osteomalacia under 30 ng/ml

Low vitamin D intake

	nmol/l	µg/l
Toxic	> 200	>80
Fully replete	>70	>28
Replete	>50	>20
Insufficient	<30	<20
Deficient	<15	<12
Seriously deficient	<15	<6

From Allgrove

Allgrove & Shaw Ed, Karger 2009

Deficiency

Rickets

Osteomalacia

Decreased bone mineral density (BMD)

Growth defect

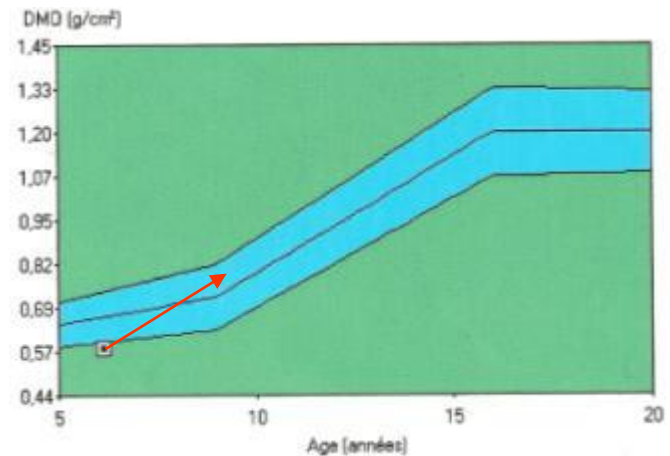
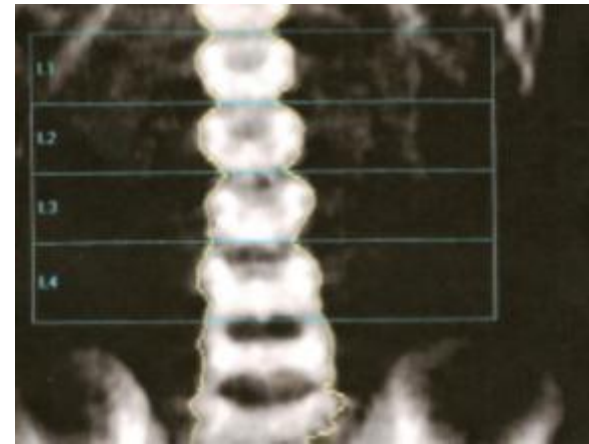


TABLE 7 Treatment of Vitamin D–Deficiency Rickets: Vitamin D and Calcium Supplementation and Monitoring of Therapy

Vitamin D (ergocalciferol)

Double-dose vitamin D: 20 μg (800 IU)/d \times 3–4 mo; or

Pharmacological doses of vitamin D: 25–125 μg (1000–10 000 IU) per day \times 8–12 wk depending on the age of the child, then maintain at 10–25 μg (400–1000 IU) per day; or

Stoss therapy: \sim 2.5–15.0 mg or 100 000–600 000 IU of vitamin D orally (over 1–5 d), then maintain at 10–25 μg (400–1000 IU) of vitamin D per day, or 1.25 mg or 50 000 IU of vitamin D₂ weekly for 8 wk orally (teenagers and adults)

Calcium

30–75 mg/kg per d of elemental calcium in 3 divided doses (start at a higher dose, and wean down to the lower end of the range over 2–4 wk)

Monitoring of therapy

At 1 mo: calcium, phosphorus, ALP

At 3 mo: calcium, phosphorus, magnesium, ALP, PTH, 25(OH)-D, urine calcium/creatinine ratio (frequency depends on severity of rickets and hypocalcemia); recheck radiologic findings in 3 mo

At 1 y and annually: 25(OH)-D

Adapted with permission from Levine M, Zapalowski C, Kappy M. Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolism. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005:741.

**FEMME
ENCEINTE**

80 000 à 100 000 UI au 7^{ème} mois

0

18 mois

5 ans

10 ans

15 ans

NOURRISSON

ENFANT

ADOLESCENT

Suivi
médical
régulier
+ parents compliants

● *Posologie vit D (sein/ lait vache)*

→ **Enfant à terme :**

1 000 à 1 200 UI / jour

→ **Prémat. ou hypotophe
ou peau pigmentée :**

1 500 UI / jour

● *Posologie vit D (laits artificiels)*

400 à 800 UI / jour

80 000

à 100 000 UI / 2-3 mois
pendant la période de
faible ensoleillement

80 000

à 100 000 UI / 3 mois
pendant la période de
faible ensoleillement

ou parents peu compliants

80 000 à 100 000 UI / 2 à 3 mois

**Protocole vitamine D
Mucoviscidose**

Vit D
100 000 UI

25 OH D < 30 ng/ml

25 OH D > 30 ng/ml
stop

Vit D 100 000 UI/ 15 j x 4

25 OH D < 30 ng/ml

25 OH D > 30 ng/ml
stop

Vit D 100 000 UI / 7 j x 4

25 OHD < 30 ng/ml

25 OHD > 30 ng/ml
stop

?

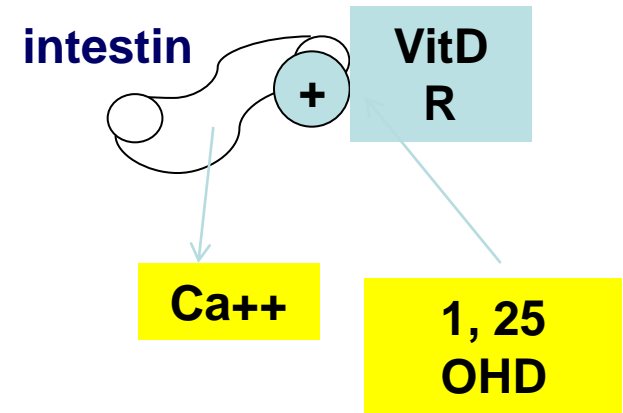
Apport de calcium oral

500 mg/j < 5 ans

1000 mg/j > 5 ans

Que fait le métabolisme osseux sans calcium...

Jeune fille de 11 ans
rachitisme vitamino résistant de type 2
Fracture transversale du fémur droit
anomalie du récepteur de la vit D (absence d'alopécie)
mutation familiale homozygote p.Arg158His
Traitement par calcium forte dose (3g/Jour) + vitamine D (sensibilité partielle)



initial

Calcémie :	1.8 mmol/l
Phosphatémie	0.60 mmol/l
25 OH	10 ng/ml
1,25 OHD	413 pg/ml
PAL	1230 UI/l
PTH :	800 pg/ml
Calcium/créatinine	<0,01 mmol/l



6 mois

Calcémie :	2.5 mmol/l
Phosphatémie	1.2 mmol/l
25 OH	70 ng/ml
1.25 OHD	110 pg/ml
PAL	183 UI/l
PTH :	137 pg/ml
Calcium/créatinine	0,052 mmol/l



Un rachitisme particulier



Éléments compatibles avec une hypophosphatasie face à des symptômes de rachitisme ?

- **Phosphatases alcalines basses**
- **Calcémie élevée**
- **Phosphatémie élevée**
- **Hypercalciurie**
- **25 OH D élevée**
- **PTH élevée**

Éléments compatibles avec une hypophosphatasie

- **Phosphatases alcalines basses**
- **Calcémie élevée**
- **Phosphatémie élevée**
- **Hypercalciurie**
- **25 OH D élevée**
- **PTH élevée**

Historique

R. Robison, 1932

Identifie le rôle des esters phosphoriques
(rachitisme à calcium et phosphore élevés)

J. C. Rathbun, 1948

activité basse de phosphatase alcaline, terme d'hypophosphatasie
Am J Dis Child, 1948



Rôle dans l'hydrolyse de substrats endogènes

pyrophosphate inorganique (PPi)
pyridoxal phosphate (PLP)

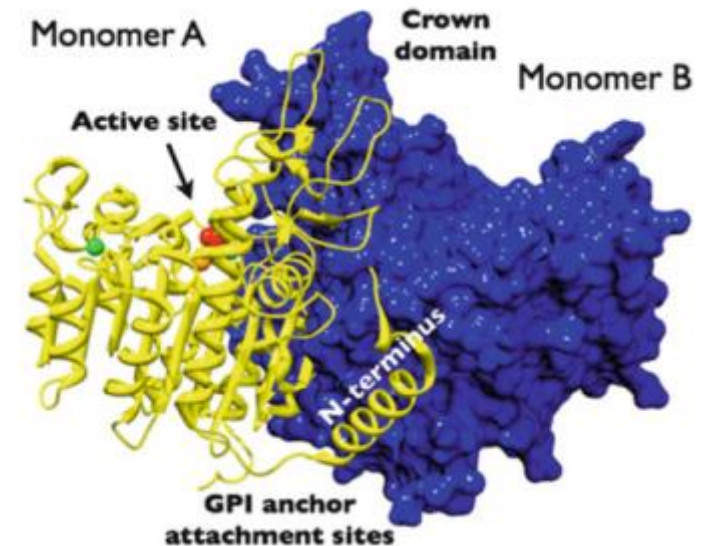
Gène *TNSALP*, 1 p36.1-p34

12 exons, Zn²⁺ metallo-enzyme

Site actif 15 aa

200 mutations décrites

Récessives autosomiques ou dominantes négatives



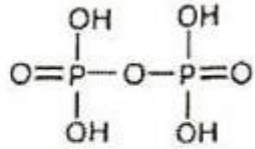
Buchet et al, Meth Mol Biol, 2013

Hypophosphatasie

**Le rachitisme à calcémie et phosphatémie élevée
(et phosphatases basses ...)**

- **Défaut de fixation osseuse du phosphate (et du calcium)**
- **Rachitisme**
- **Hypercalcémie**
- **Hypercalciurie**
- **Néphrocalcinose**

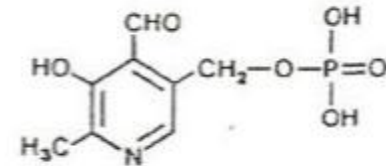
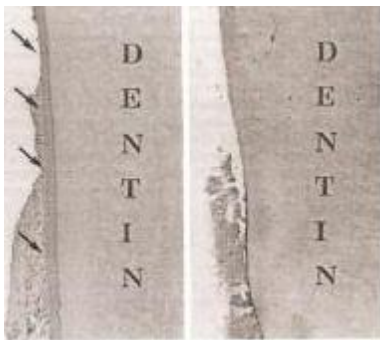
Physiopathologie



Inorganic pyrophosphate



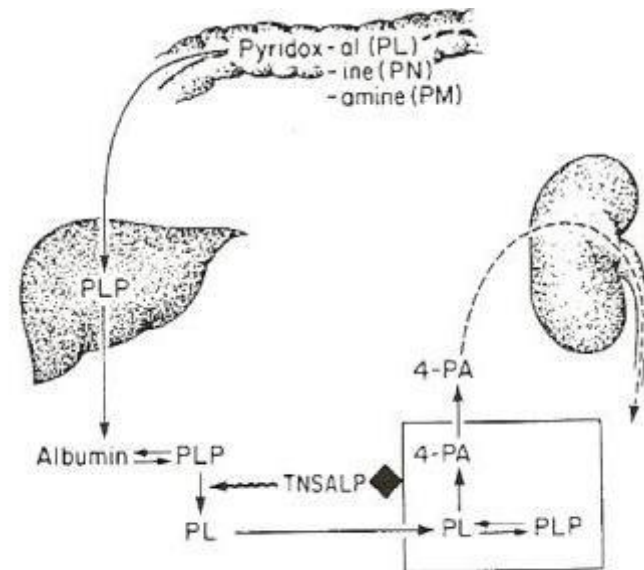
Phosphate
Minéralisation
hydroxyapatite



Pyridoxal 5'-phosphate

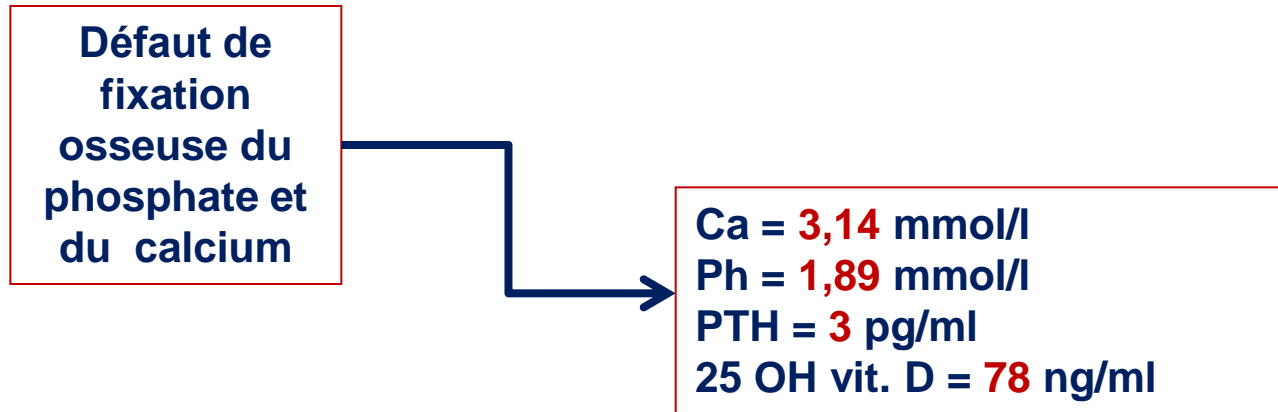


Pyridoxine
entrée dans le neurone



Présentation biologique de l'HPP

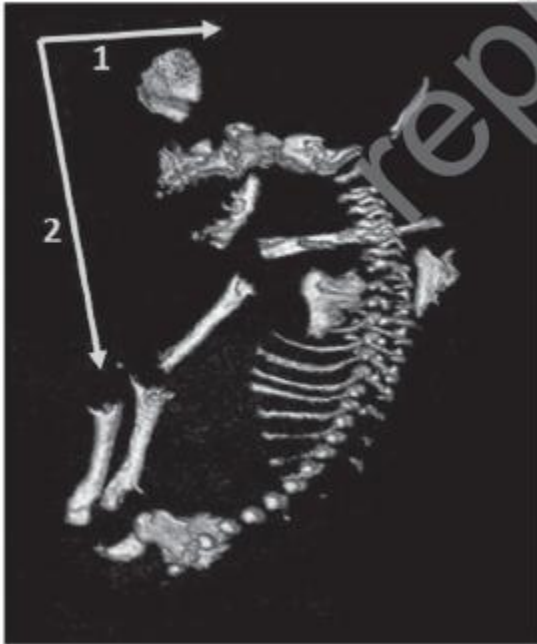
- *A 10 semaines : crise hypercalcémique*



- Déformations osseuses
- Insuffisance respiratoire restrictive ++
- Risque de fracture, faible minéralisation osseuse
- **Néphrocalcinose**
- **Craniosténose**
- Problèmes dentaires

HYPOPHOSPHATASIE FORME PERINATALE

Période anténatale

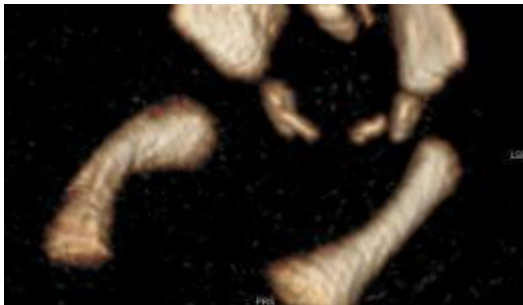


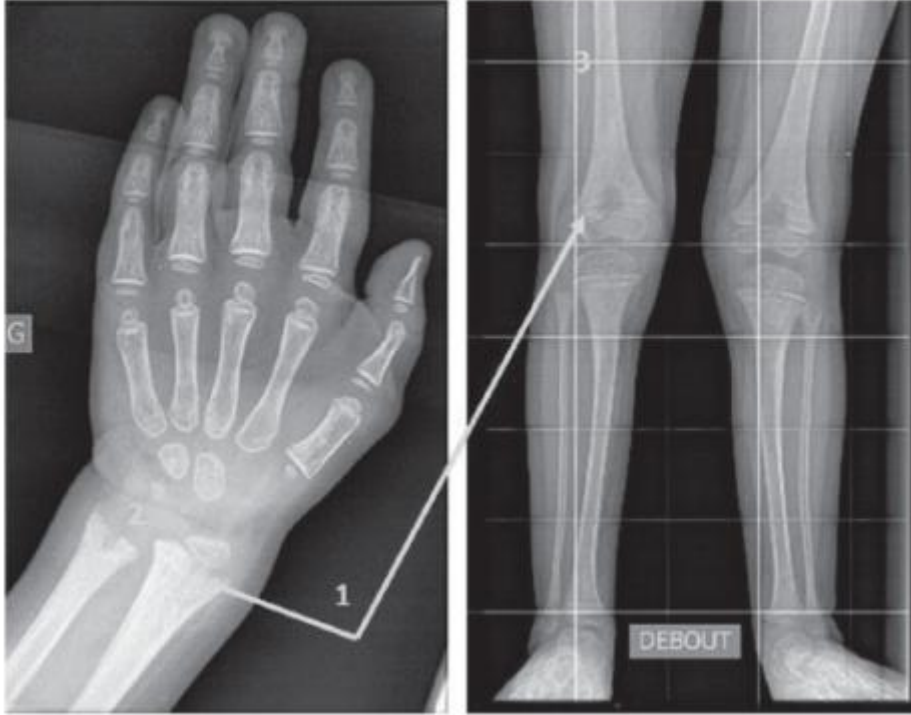
Pathologie osseuse
du 3^e trimestre

courbures des os
longs
cal osseux

Forme létale

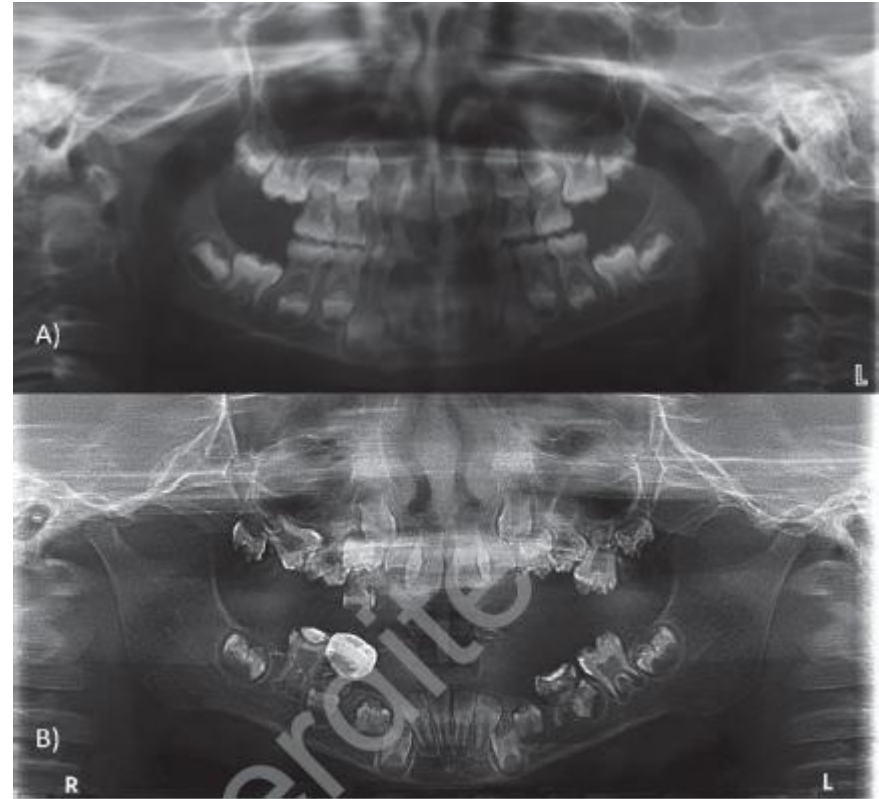
Parents consanguins





Rachitisme

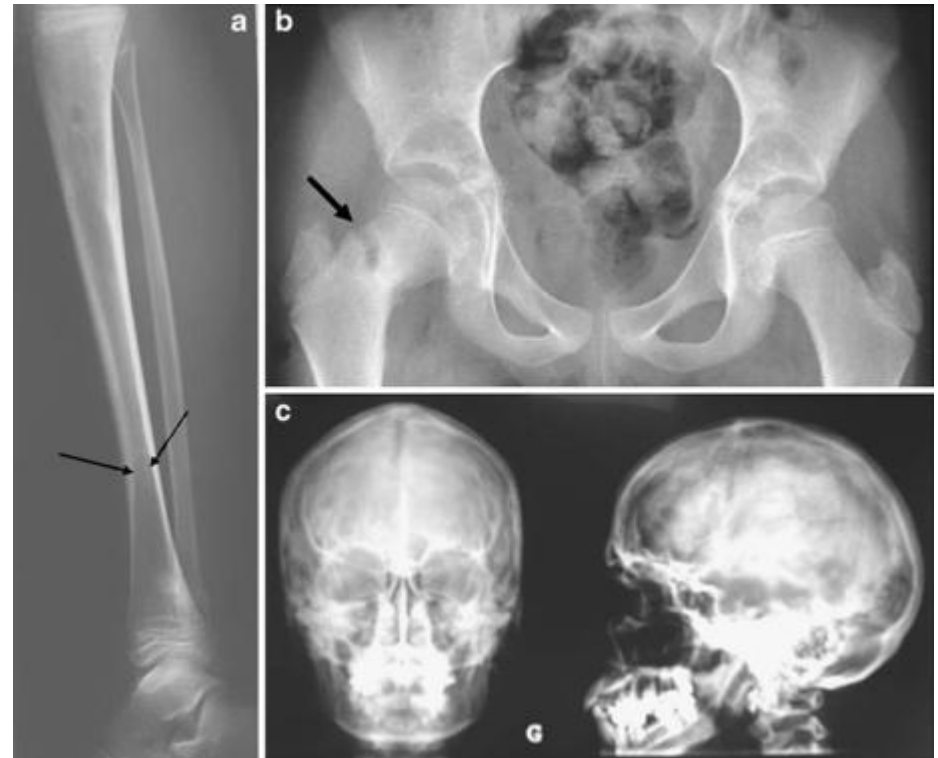
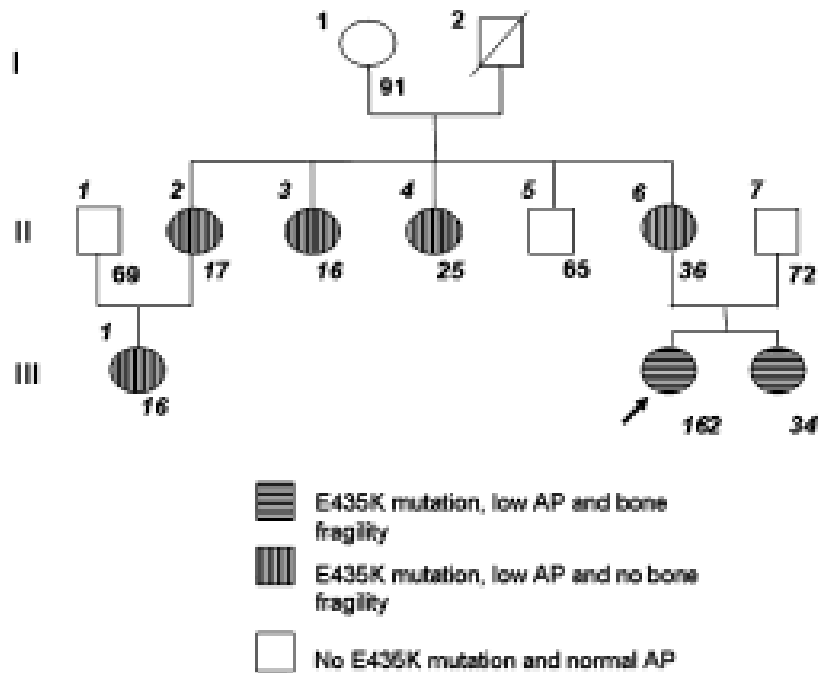
Lacunes métaphysaires



Anomalies dentaires

« Hypophosphatasia may lead to bone fragility : don't miss it »

Moulin et al, Eur J pediatr, 2008



Late evolution

Femoral fracture at 19 years

Lack of consolidation of femur fracture

Psychological consequences



Clinical Vignette
Atypical Femoral Fractures, Bisphosphonates, and Adult Hypophosphatasia



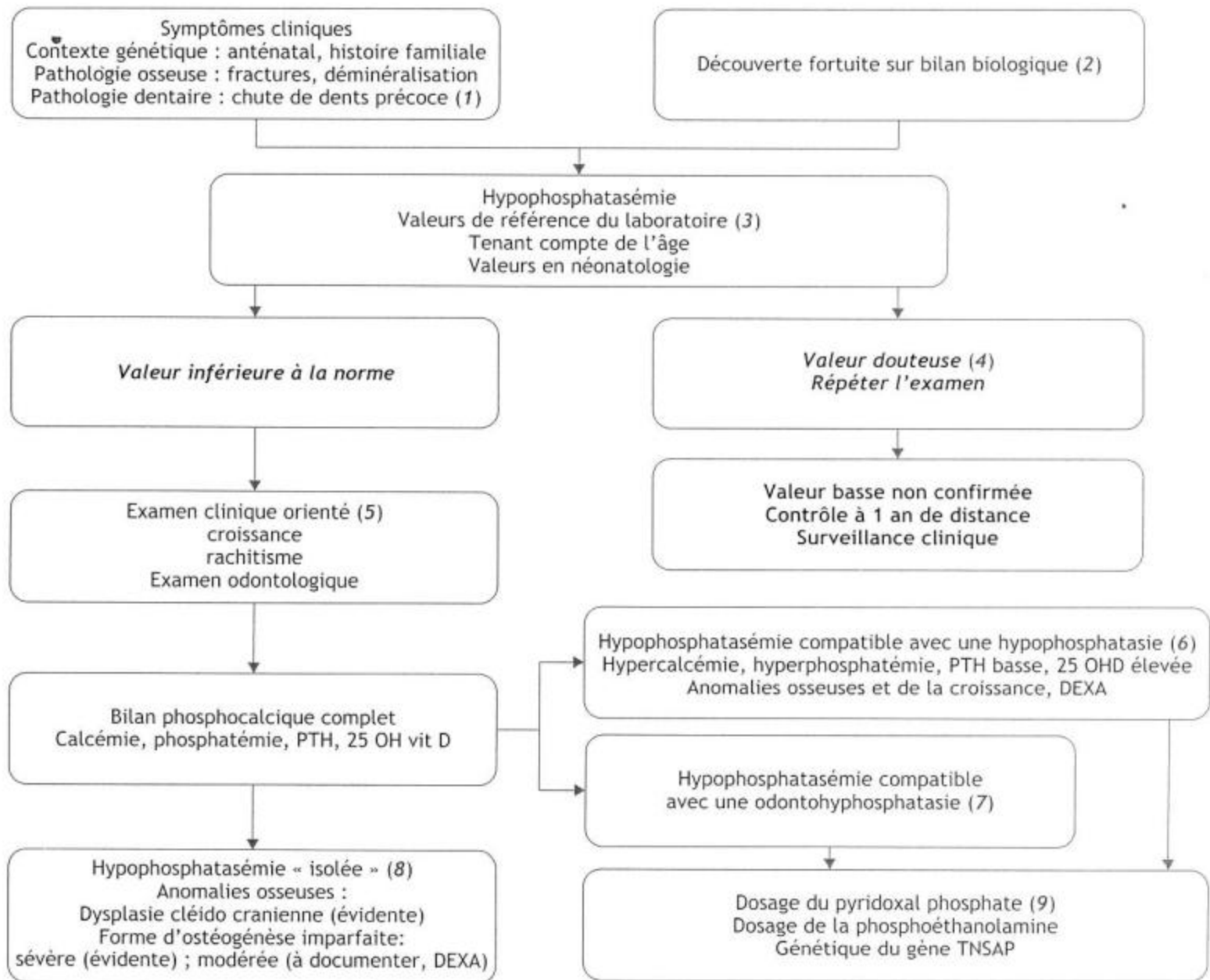
Whyte, J Bone Miner Res 2008

Tableau 2. Signes cliniques d'appel faisant prescrire un bilan radiologique.

Période	Signes cliniques d'appel
Naissance Période néonatale	Fractures Déformation thoracique (chapelet costal évocateur de rachitisme), fractures de côtes Défauts punctiformes en regard des os des membres Déformations/raccourcissement des membres Craniosténose
Enfance	Rachitisme Fractures Douleurs osseuses Déformations des membres Anomalie/retard de la marche Myopathie/hypotonie Retard de croissance Craniosténose
Adulte	Fractures récurrentes Retard de consolidation des fractures/ pseudarthrose Myopathie Douleurs osseuses Démarche anormale Arthrose précoce Ostéomalacie Pseudo-goutte Hypo- ou hyperdensité osseuse

Tableau 1. Principaux diagnostics différentiels de l'hypophosphatasie en imagerie.

Forme d'hypophosphatasie	Diagnostic différentiel
Suspicion d'hypophosphatasie anténatale – Échographie – Scanner fœtal	Ostéogénèse imparfaite Dysplasie campomélique Maladie de Caffey Dysplasie kyphomélique Chondrodysplasie avec défaut de minéralisation Dysplasie cléidocrânienne, syndrome de Stuve-Wiedemann
Suspicion d'hypophosphatasie chez un nourrisson ou un enfant	Rachitisme Dysplasie métaphysaire Ostéogénèse imparfaite/ostéoporose idiopathique juvénile Syndrome de Cole-Carpenter Syndrome de Hadju-Cheney Mucopolipidose de type 2 Ostéomyélite chronique récurrente multifocale
Suspicion d'hypophosphatasie chez l'adulte	Ostéoporose Ostéogénèse imparfaite Chondrocalcinose Hypophosphatémie liée à l'X, ostéomalacie Arthrose précoce



Le diagnostic biologique de l'HPP

- un bon dosage (répété) des phosphatases alcalines
- Discuter les diagnostics différentiels
 - Fractures
 - Causes de valeurs basses
- Dosage du phosphate de pyridoxal +++
- Génétique (E. Mornet, Versailles)

**Attention aux normes de phosphatases alcalines
+++ (calipher)**

Table I. Causes d'hypophosphatasémie

Causes techniques

Prélèvement inadéquat (oxalate, EDTA)

Normes inappropriées

Causes primitives

Hypophosphatasie

Dysplasie cléidocrânienne

Ostéogenèse imparfaite

Causes secondaires

Maladie cœliaque, dénutrition

Déficit en vitamine C

Déficit en zinc

Déficit en magnésium

Maladie de Wilson

Hypercorticisme, corticothérapie

Hypothyroïdie

Hypoparathyroïdie

Hypervitaminose D

Ostéodystrophie rénale

Transfusion récente

Traitement de la résorption osseuse (bisphosphonates)

Qu'est ce qui peut abaisser les phosphatases alcalines ?

- Hypophosphatasie
- Ostéogénèse imparfaite
- **Biphosphonates**
- **Dénutrition**

Attention aux normes de phosphatases alcalines ++ (calipher)

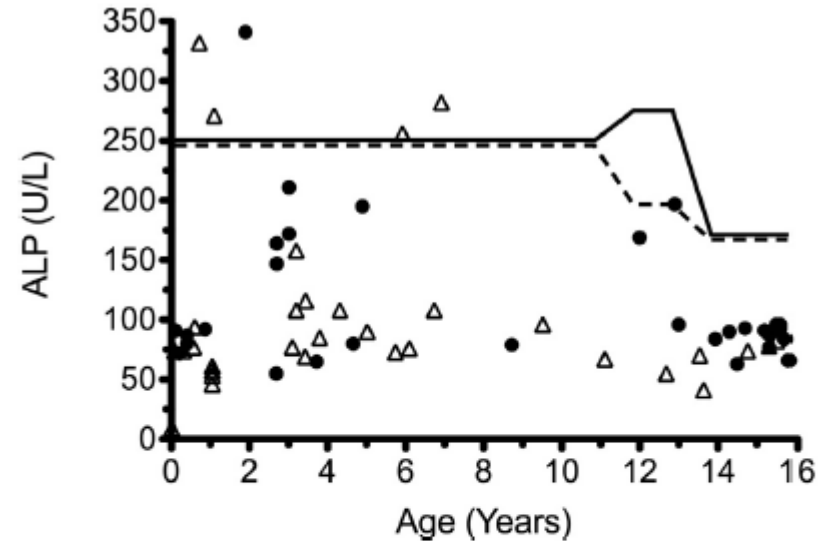
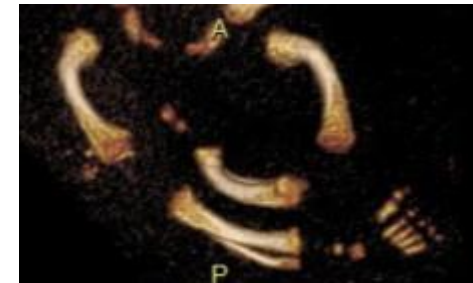


Figure 2. Scatter plot demonstrating the overlap in ALP activities in 11 current patients with confirmed hypophosphatasia at the study center (31 longitudinal samples, *triangles*) and the 18 study-positive patients (32 samples including retest values, *black circles*). The age- and sex-specific lower limit of ALP activity is depicted for males (*solid line*) and females (*dashed line*).

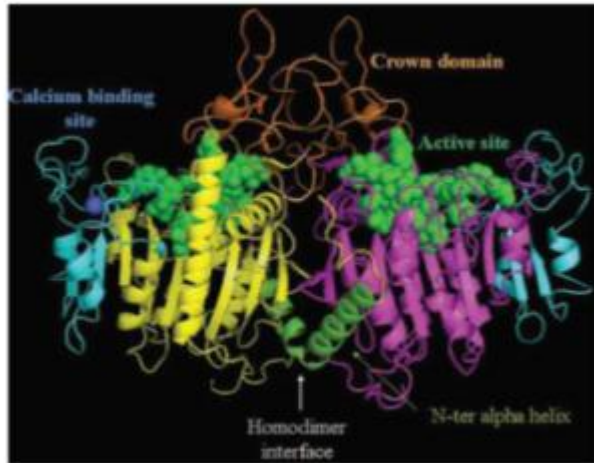
Difficulté du diagnostic d'HPP

- **Anténatal: fémurs courbes, hypominéralisation**
 - Stuve-Wiedemann
 - OI
 - HPP
 - Dysplasie cléido-cranienne
- **Post natal: doute sur HPP**
 - Ph Alc basses (2 reprises)
 - PLP valeur élevée
 - Ca normal, Ph limite supérieure
 - Contrôle à 1 mois des Ph Alc: subnormales
- **Génétique de l'HPP négative**
- **Diagnostic de mutation de Col 1 A1**
- **A un an évolution favorable**



Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia

Whyte et al, N Engl J Med, 2012



Protéine de fusion
Ectodomaine TNSALP,

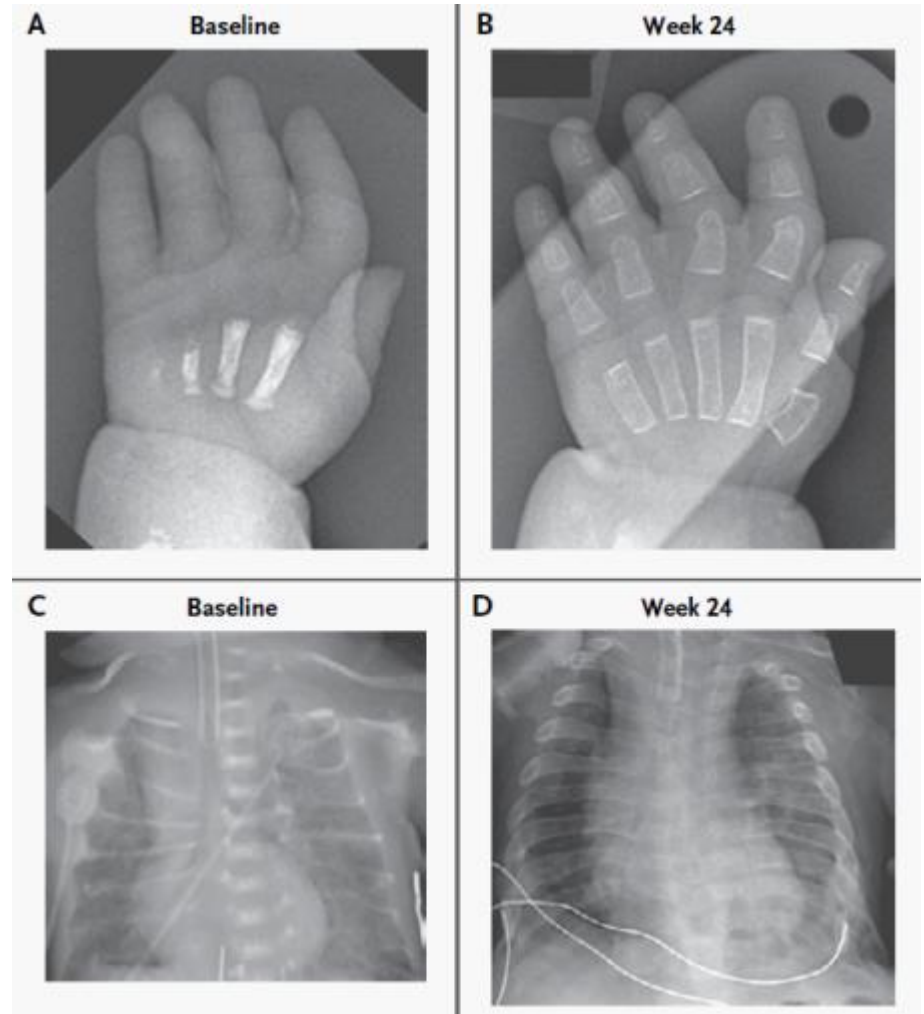
Motif terminal deca-aspartate pour
ciblage à l'os

10 enfants

< 3 ans

Forme perinatale, infantile

Injections sous cutanées 3/semaine



hypophosphatasie infantile: traitement

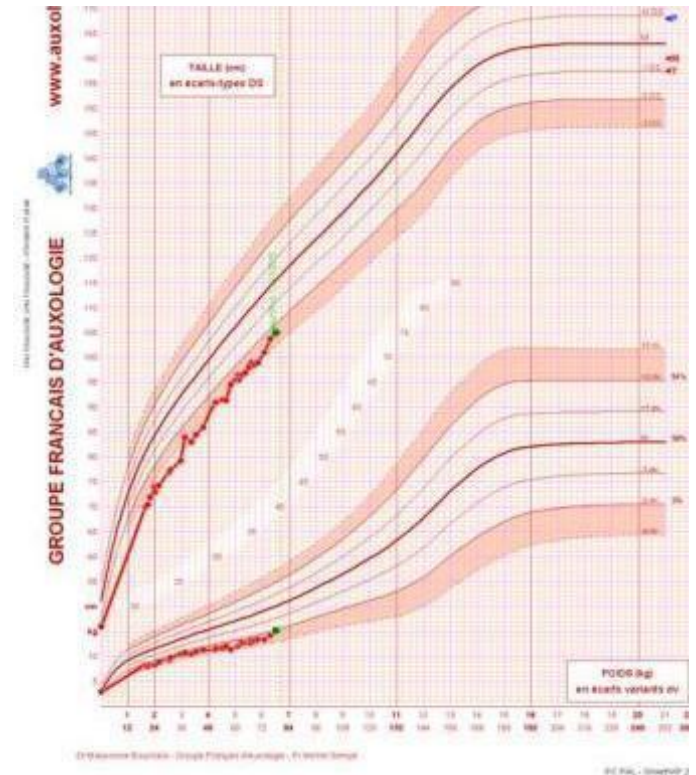
- Pas d'excès de calcium et vitamine D
- Pas de bisphosphonates
- Asfotase alfa



D0



M6



Before AA



AA For Three Months



- **improvement after 6 month, upon treatment with AA**
- **Relative rehabilitation**
- **consolidation**

HPP « translation lag »

**Preuve de concept chez
l'animal**

J Bone Miner Res, 2008

**Etude princeps humaine chez
l'enfant
(maladie ultra rare)**

N Engl J Med, 2012

Phase III ENB 10 infantile

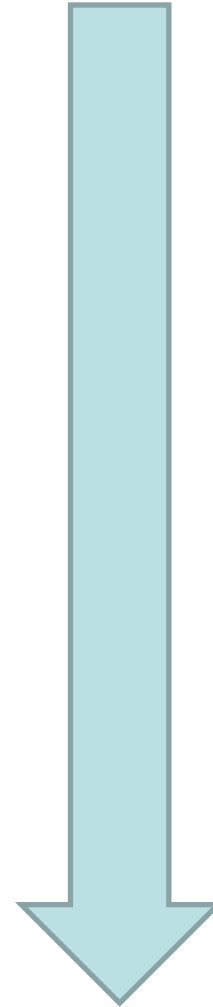
2013-2016

Validation HAS

2016

**Phase III infantile/adulte
AMM ?**

2016-2017



Take home messages - 2

Le métabolisme phosphocalcique est simple...

dans la plupart des cas

Le métabolisme phosphocalcique est compliqué...

dans les cas compliqués

Beaucoup de questions sont résolues par la réflexion

et l'exploration biologique simple

De nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques sont apparus

Le rachitisme carenciel n'a pas disparu...