



Article scientifique

Article

2023

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Hypophosphatémies de causes rares : approche diagnostique

Trombetti, Andrea; Fokstuen, Siv; Parvex, Paloma Maria

How to cite

TROMBETTI, Andrea, FOKSTUEN, Siv, PARVEX, Paloma Maria. Hypophosphatémies de causes rares : approche diagnostique. In: Revue médicale suisse, 2023, vol. 19, n° 823, p. 770–775. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.823.770

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:176393>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2023.19.823.770](https://doi.org/10.53738/REVMED.2023.19.823.770)

Hypophosphatémies de causes rares: approche diagnostique

Pr ANDREA TROMBETTI^{a,b}, Dre SIV FOKSTUEN^c et Pre PALOMA PARVEX^d

Rev Med Suisse 2023; 19: 770-5 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.823.770

L'hypophosphatémie est fréquente. Pourtant, elle peut parfois être méconnue de par son caractère asymptomatique ou ses symptômes non spécifiques. Deux grands mécanismes sont à son origine: un shift vers le secteur intracellulaire et une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate. Une mesure du seuil de réabsorption urinaire de phosphate permet une orientation diagnostique. À côté de formes communes d'hypophosphatémies parathormone-dépendantes, il ne faut pas méconnaître des formes rares FGF23 médiées, en particulier le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X. Le traitement, avant tout étiologique comporte aussi l'administration de phosphate et lors d'un excès de FGF23, une supplémentation en calcitriol. En cas d'ostéomalacie oncogénique et de rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, l'emploi de burosumab, anticorps anti-FGF23, doit être considéré.

Rare causes of Hypophosphatemia: diagnostic approach

Hypophosphatemia is common and may be overlooked due to its asymptomatic nature or non-specific symptoms. Two main mechanisms are at its origin: a shift towards the intracellular sector and an increase in urinary phosphate excretion. A measurement of the urinary phosphate reabsorption threshold allows a diagnostic orientation. Alongside common forms of parathyroid hormone-dependent hypophosphatemia, one should not ignore rare FGF23-mediated forms, in particular X-linked hypophosphatemic rickets. The treatment, above all etiological, also includes the administration of phosphate and, in the event of an excess of FGF23, supplementation with calcitriol. In cases of oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemic rickets, the use of burosumab, an anti-FGF23 antibody, must be considered.

INTRODUCTION

L'hypophosphatémie est fréquente. En médecine ambulatoire, la prévalence a été estimée entre 8% chez l'homme et 12% chez la femme.¹ Elle se rencontre surtout chez les patients hospitalisés (2,2 à 3,1%), admis en unité de soins intensifs (28,8 à 34%), en cas d'alcoolisme chronique (2,5 à 30,4%), chez des polytraumatisés (jusqu'à 75%) et en cas de sepsis (65 à 80%).^{2,3}

Dans la majorité des cas, l'abaissement de la phosphatémie n'est pas associé à des manifestations cliniques. L'enjeu qui se pose au clinicien est surtout d'en comprendre l'origine et de ne pas ignorer certaines causes rares. À l'heure où la Suisse s'apprête à épouser un modèle européen de prise en charge des maladies rares, avec la désignation prochaine de centres de référence, nous présentons ici un algorithme et un processus diagnostique, en y intégrant les procédures à l'œuvre aux Hôpitaux universitaires de Genève, dans le Centre des maladies rares du métabolisme minéral et osseux (CRM-RMMO).

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DU MÉTABOLISME DU PHOSPHATE

Le phosphate est impliqué dans une grande variété de fonctions cellulaires.⁴ Il est un constituant de molécules, telles que l'ATP, et de nucléotides, composants de l'ADN et ARN. Il contribue à des voies de signalisation intracellulaires telles que l'AMPC. Il a un rôle important en tant que tampon. Enfin, il est un constituant majeur de l'os et des dents, sous forme de cristaux de phosphate de calcium (hydroxyapatite).⁵

Le phosphate est ubiquitaire dans l'alimentation. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60 à 80%. Son absorption intestinale se produit par voies passive paracellulaire et active transcellulaire vitamine D-dépendante, principalement dans l'intestin grêle proximal.⁶ La concentration sanguine de phosphate n'est pas constante tout au long de la vie et varie en fonction de l'âge et des besoins pour la croissance. Elle est donc plus élevée chez l'enfant et l'adolescent.⁷ Elle dépend essentiellement des capacités de réabsorption dans le tube proximal, qui adapte le niveau de réabsorption en réponse aux variations de l'apport alimentaire en phosphate et aux besoins pour la croissance.⁸

La concentration de phosphate dans le sang et l'homéostasie du phosphate sont régulées par l'hormone parathyroïdienne et par d'autres mécanismes, avec un rôle central joué par le FGF23.⁹ Sécrété par les ostéocytes et les ostéoblastes, le FGF23 augmente l'excrétion rénale de phosphate en diminuant l'expression des protéines de transport du phosphate NaPi-2a et NaPi-2c (durant la croissance), en déclenchant leur internalisation et leur dégradation dans le tube proximal. Le FGF23 diminue également la production de 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D ou calcitriol), en inhibant l'expression de la 25-OHD-1 α -hydroxylase (codée par CYP27B1). En augmentant l'expression de la vitamine D₃ 24-hydroxylase, le FGF23 catabolise également le 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D ou calcifédiol) et 1,25(OH)₂D en formes inactives, ce qui entraîne une diminution de l'absorption digestive de phosphate et de calcium.¹⁰ Le maintien d'une concentration

^aService des maladies osseuses, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1205 Genève, ^bService de gériatrie, Département de réadaptation et gériatrie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1226 Thônex, ^cService de médecine génétique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1205 Genève, ^dUnité de néphrologie et métabolisme pédiatrique, Unité universitaire romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1205 Genève
andrea.trombetti@hcuge.ch | siv.fokstuen@hcuge.ch | paloma.parvex@hcuge.ch

normale de phosphate (comprise entre 0,8 et 1,35 mmol/l chez l'adulte) dans le milieu extracellulaire est important pour la formation du cristal d'hydroxyapatite et le processus de minéralisation.

DÉFINITION DE L'HYPHOSPHATÉMIE

L'hypophosphatémie se définit par une valeur de phosphate en dessous de l'intervalle de référence ajusté pour l'âge, inférieur à 0,8 mmol/l chez l'adulte.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'hypophosphatémie est à l'origine d'une variété de manifestations qui dépendent du mécanisme physiopathologique, de la sévérité, de la durée de la déplétion en phosphate et du développement de l'hypophosphatémie pendant la période de croissance ou seulement à l'âge adulte.

La déplétion en phosphate intracellulaire entraîne une diminution du 2,3-diphosphoglycérate dans les globules rouges et des concentrations d'ATP. Ce fournisseur d'énergie est particulièrement impliqué dans le fonctionnement du système nerveux central et des cellules musculaires. Sa diminution dans le muscle squelettique peut contribuer à la myopathie proximale¹¹ et à des manifestations de type dysphagie ou iléus, par atteinte du muscle lisse. Lorsque celle-ci est sévère (< 0,32 mmol/l), des symptômes en rapport avec une altération des fonctions cardiaques et respiratoires peuvent apparaître avec rhabdomyolyse,¹² insuffisance respiratoire, anémie hémolytique, arythmies et insuffisance cardiaque.^{13,14}

D'autres manifestations telles que thrombopénie, diminution des capacités de phagocytose, encéphalopathie métabolique, ont été décrites. Le risque de décès est multiplié par 4 en cas d'hypophosphatémie sévère.¹⁵

Lorsque la disponibilité du phosphate est chroniquement réduite, cela conduit au développement du rachitisme (trouble de la minéralisation du cartilage de croissance) chez les enfants et les adolescents, et de l'ostéomalacie (défaut de minéralisation de la trame osseuse) chez l'enfant et l'adulte.¹⁶ Cliniquement, l'enfant développe des déformations osseuses et des troubles de la croissance. Des pseudo-fractures peuvent apparaître à tout âge. Le **tableau 1** décrit les manifestations qui peuvent être présentes chez l'enfant et donc faire orienter le diagnostic dans le sens d'une forme génétique rare.

ÉVALUATION D'UN PATIENT AVEC HYPHOSPHATÉMIE

Des valeurs de référence de phosphate ajustées pour l'âge doivent être utilisées lors de l'évaluation des patients suspectés d'hypophosphatémie. Dans de rares cas, des interférences avec le dosage du phosphate peuvent survenir en raison de la présence d'immunoglobulines monoclonales, de médicaments (tels que l'amphotéricine B, la niacine ou l'utilisation excessive de chélateurs de phosphate) ou en cas d'hyperbilirubinémie, qui peut entraîner une pseudo-hypophosphatémie.

TABLEAU 1

Hypophosphatémies à début infantile présumées d'origine génétique

Caractéristiques cliniques

- Rachitisme et/ou ostéomalacie
 - Déformations des membres inférieurs en varus ou en valgus
 - Anomalie de proportion corporelle avec hauteur du tronc préservée
 - Torsion du tibia et du fémur
 - Coxa vara
 - Chapelet costal
 - Nouures épiphysaires des poignets et des chevilles
 - Craniotabès
- Bosses frontales
- Dolicocephalie
- Craniosténose
- Démarche dandinante
- Marche pieds en rotation interne («intoeing gait»)
- Diminution des amplitudes articulaires
- Faiblesse musculaire proximale
- Complications dentaires avec nécrose dentaire, abcès dentaires, cellulite maxillo-faciale, perte dentaire précoce

La première étape consiste ensuite à démontrer que l'hypophosphatémie résulte d'une perte rénale de phosphate. Pour cela, les capacités de réabsorption du phosphate sont évaluées par le Tm du phosphate (TmPi), valeur seuil de phosphate en dessous de laquelle tout le phosphate filtré est réabsorbé.

Chez les enfants, le taux de réabsorption maximal peut être calculé à partir des échantillons de sang à jeun et d'urine selon la formule: $TmPi/DFG = \text{concentration plasmatique de phosphate} - ((\text{concentration de phosphate urinaire} \times \text{concentration plasmatique de créatinine}) / \text{concentration urinaire de créatinine})$.

Chez l'adulte, la valeur de TmPi/DFG est obtenue en utilisant le nomogramme de Walton et Bijvoet ou en utilisant l'algorithme de Kenny et Glen.¹⁷ Les valeurs normales chez l'adulte sont de 0,8 à 1,35 mmol/l DFG. Une fois la perte rénale de phosphate démontrée, quatre paramètres importants du métabolisme du phosphate doivent être évalués, dont, dans un premier temps, la parathormone, la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D. Un niveau de calcitriol abaissé ou inapproprié, en présence d'une hypophosphatémie, est évocateur d'un excès de FGF23 et devrait conduire, dans un deuxième temps, à mesurer le FGF23 intact (1 à 2 semaines après l'arrêt du supplément en calcitriol et/ou phosphate, si le patient est déjà traité) (**figure 1**).

CAUSES DES HYPHOSPHATÉMIÉS

Le **tableau 2** rapporte les causes d'hypophosphatémie selon le mécanisme de genèse.

Focus sur les hypophosphatémies médiées par un excès de FGF23

Le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (XLH), dominant, est associé à une mutation inactivante dans le gène *PHEX*, qui est situé sur le bras court du chromosome X, en Xp22.11. *PHEX* est une protéine transmembranaire exprimée dans les tissus osseux et dentaires.¹⁸ Une mutation dans le gène *PHEX* conduit à la surexpression du gène *FGF23*. Avec une incidence estimée à 3,9 personnes affectées pour

FIG 1 Hypophosphatémie: algorithme diagnostique

DFG: débit de filtration glomérulaire; NHERF1: Na⁺/H⁺ Exchanger Regulatory Factor; PTH: parathormone; TmPi: capacités de réabsorption du phosphate.

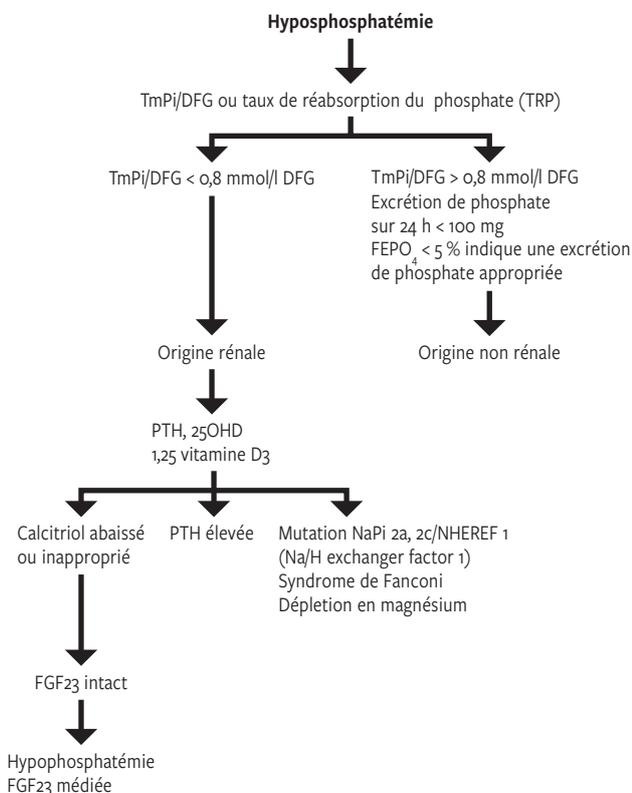


TABLEAU 2 Causes des hypophosphatémies selon le mécanisme

Diminution de l'apport et de l'absorption intestinale

- Diète pauvre en phosphate
- Abus d'antiacides
- Carence en vitamine D ou de calcitriol
- Diarrhée chronique/malabsorption
- Alimentation parentérale inadéquate

Diminution de la réabsorption tubulaire rénale

- Hyperparathyroïdie primitive ou secondaire
- Hypercalcémie maligne
- Ostéomalacie oncogène
- Rachitismes résistant à la vitamine D
- Autres tubulopathies (syndrome de Fanconi)
- Post-transplantation rénale
- Carence en magnésium
- Déficience de l'axe hormone de croissance - IGF-I
- Expansion volémique
- Abus d'alcool
- Administration de fer intraveineux
- Inhibiteur de l'anhydrase carbonique
- Acidose métabolique ou respiratoire

Redistribution interne

- Alcalose respiratoire sévère
- Syndrome de renutrition
- Traitement de l'acidocétose diabétique par insuline sans supplément de phosphate
- Hungry bone syndrome
- Hormones et autres agents (glucagon, adrénaline, cortisol, glucose, fructose, lactate)

100 000 naissances vivantes, le XLH est la cause la plus fréquente de rachitisme hypophosphatémique d'origine génétique (80% des cas).

Une deuxième forme héréditaire est autosomique dominante: le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant.¹⁹ Cette condition est causée par des variants pathogènes du gène *FGF23* sur le bras court du chromosome 12, en 12p13.32 au site de clivage du *FGF23* induisant ainsi une résistance à la dégradation protéolytique du *FGF23*. Il existe également 3 formes récessives aboutissant à une augmentation du niveau de *FGF23*, excessivement rares et qui ne sont pas détaillées ici.¹⁷

En résumé, le diagnostic de forme génétique sera suspecté par la présence d'un rachitisme/d'une ostéomalacie, associé à une histoire familiale présente dans 50 à 70% des cas, selon une transmission dominante liée à l'X en cas de XLH en particulier. Bien que le diagnostic soit souvent fait dans les 5 premières années de vie, des formes à révélations tardives chez l'adulte sont possibles, notamment pour les cas les moins sévères ou après de grandes errances diagnostiques.

L'administration intraveineuse de carboxymaltose ferrique aux personnes ayant une carence en fer est responsable d'une hypophosphatémie acquise, parfois sévère. D'autres préparations de fer par voie intraveineuse peuvent également induire une hypophosphatémie, bien que moins fréquemment que le carboxymaltose ferrique. Une carence en fer stimule l'expression de *FGF23*, mais aussi son catabolisme, si bien que la concentration en *FGF23* intact demeure normale. La thérapie de fer par voie intraveineuse interfère avec le clivage du *FGF23*, produisant une forte hausse des taux circulants de *FGF23* intact.²⁰⁻²²

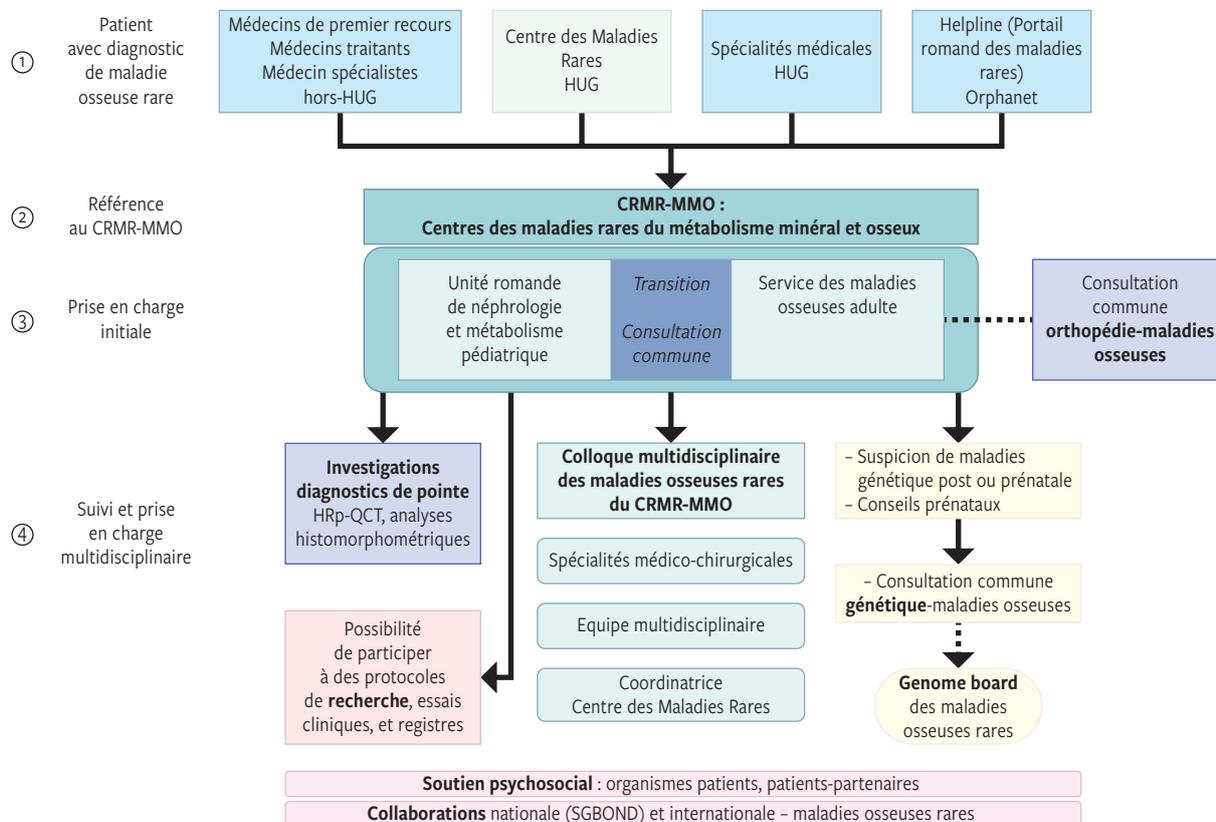
L'ostéomalacie d'origine tumorale ou oncogène est une maladie rare, médiée par un excès de *FGF23* qui est le plus souvent produit par des tumeurs mésoenchymateuses bénignes, dans 50% des cas intra-osseuses.²³ Une fois le diagnostic suspecté, la localisation de la tumeur peut être difficile, malgré une multitude de modalités d'imageries sophistiquées actuellement disponibles (par exemple, PET-CT avec 68Ga-DOTATATE). La résection chirurgicale de la tumeur est curative et conduit à une amélioration clinique spectaculaire et une augmentation de la densité minérale osseuse. Lorsque la résection tumorale n'est pas possible, en raison d'une incapacité à la localiser ou d'accéder à la tumeur, un traitement médical doit être introduit, sous forme d'un traitement conventionnel associant phosphate et calcitriol, ou par l'administration d'un anticorps monoclonal anti-*FGF23* (burosumab).²⁴

MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE AU CRMR-MMO (figure 2)

La prise en charge repose sur une équipe multidisciplinaire identifiée. Le patient est référé en médecine pédiatrique ou adulte. Après une consultation initiale, si un diagnostic de maladie génétique est suspecté, le patient est rapidement orienté vers une consultation multidisciplinaire avec, au minimum, un médecin généticien. En milieu pédiatrique, la

FIG 2 Diagramme de prise en charge

CRMR-MMO: centre des maladies rares du métabolisme minéral et osseux.



consultation réunit en plus un spécialiste des maladies osseuses de l'adulte et un orthopédiste pédiatre, selon le cas. Elle peut déboucher sur une analyse moléculaire d'un panel de gènes impliqués dans les hypophosphatémies héréditaires. Lorsque le(s) variant(s) identifié(s) sont de signification clinique incertaine, ou lorsqu'aucun variant pathogénique n'est mis en évidence, alors même que le contexte génétique semble fort, le cas peut être discuté lors d'un genome board dédié aux maladies héréditaires du métabolisme minéral et osseux. Il s'agit de colloques multidisciplinaires réunissant des médecins experts de différents domaines, avec des spécialistes en génomique et en génétique clinique. L'imputabilité est discutée, ainsi que la stratégie diagnostique pouvant déboucher par exemple sur un séquençage de l'ensemble du génome (Whole Genome Sequencing, WGS) afin de rechercher des variants en dehors des parties codantes des gènes impliqués, des études fonctionnelles in vitro ou autre.

Tous les 2 à 3 mois sont organisés des colloques multidisciplinaires durant lesquels les résultats des évaluations faites par chaque intervenant sont rediscutés. À l'occasion de ces colloques et des consultations multidisciplinaires ont lieu d'éventuelles consultations de transition. Un réseau national (SG-BOND) et international est sollicité pour les cas complexes posant des défis diagnostiques ou thérapeutiques. En cas de XLH, le patient sera mis en relation avec une association de patients.

PRISE EN CHARGE

On distingue les hypophosphatémies légères ($> 0,64$ mmol/l), modérées ($0,32-0,64$ mmol/l), et sévères ($< 0,32$ mmol/l).

Un traitement étiologique est avant tout nécessaire. Une supplémentation en phosphate est indiquée si le patient est symptomatique ou la phosphatémie $< 0,64$ mmol/l. Une dose orale de 2 à 3 g/jour chez l'adulte, à répartir en 3 à 4 prises, suffit le plus souvent. Chez l'enfant, les doses initiales seront de 20 à 60 mg/kg par jour.

Les formes galéniques disponibles sont résumées dans le **tableau 3**. L'administration de phosphate peut être mal tolérée sur le plan digestif. Son administration chronique avec un dérivé actif de la vitamine D peut favoriser le risque de néphrocalcinose, d'insuffisance rénale et d'hyperparathyroïdie secondaire/tertiaire.²⁵

En cas d'hypophosphatémie sévère avec symptômes, la voie d'administration IV est recommandée. Deux solutions sont alors disponibles: le phosphate de potassium à 13,6% et le phosphate de sodium à 15,6%. L'administration IV peut être associée à la survenue d'une hypocalcémie et d'une insuffisance rénale par précipitation de cristaux de phosphate de calcium. Pour en réduire le risque, il est recommandé de ne pas dépasser une vitesse de perfusion de phosphate de

TABLEAU 3

Formulations de phosphate disponibles en suisse

Forme	Nom	Forme	Contenu en phosphate
Orale	Phoscap	NaH ₂ PO ₄	1 cp: 288 mg = 3 mmol
	Phosphate Sandoz	NaH ₂ PO ₄	1 cp = 1,53 g = 16,1 mmol
	Sirop de Joulie HUG	NaH ₂ PO ₄	1 ml = 83,9 mg = 0,9 mmol
IV	Phosphate de sodium	NaH ₂ PO ₄	1 flacon de 50 ml = 7,8 g = 50 mmol
	Phosphate de potassium	KH ₂ PO ₄	1 flacon de 50 ml = 1,36 g = 10 mmol

7,5 mmol/heure et une dose totale de 30 mmol. Le phosphate est en général administré à la dose de 0,25 à 0,5 mmol/kg, à perfuser sur 4 à 6 heures.²⁶ Dans ce contexte, une surveillance toutes les 6 heures de la calcémie, phosphatémie, kaliémie, magnésémie et créatininémie et de l'électrocardiogramme, est recommandée.

En cas d'hypophosphatémie en lien avec un excès de FGF23 (XLH, ostéomalacie oncogénique...), le déficit en calcitriol sera compensé par l'administration de Rocaltrol, jusqu'à 1,5 µg/jour (en 1 ou 2 prises) chez l'adulte, 20–30 ng/kg chez l'enfant. En cas de XLH chez l'enfant, le burosumab (Crysvita) peut être considéré en première ligne, en cas de forme sévère, et poursuivi ensuite jusqu'à fermeture des cartilages de croissance. Chez l'adulte, il ne sera envisagé qu'en deuxième ligne chez les patients restant ostéomalaciques avec des pseudo-fractures malgré un traitement bien conduit, ou intolérants à celui-ci.¹⁷ Il s'agit d'une IgG recombinante dirigée contre le FGF23, approuvée par la FDA et l'EMA en 2018, et en Suisse en janvier 2020 (mais qui ne figure pas encore dans la liste des spécialités). Le traitement est débuté à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée chez l'enfant (dose maximale 2 mg/kg tous les 14 jours ou 90 mg tous les 14 jours) et, à la dose de 1 mg/kg chez l'adulte toutes les 4 semaines. Il est utilisable chez les adultes, les adolescents et les enfants de 1 an et plus.

CONCLUSION

L'hypophosphatémie est fréquente et peut être largement méconnue en raison de son caractère asymptomatique ou de symptômes non spécifiques. Deux grands mécanismes sont à son origine: un shift vers le secteur intracellulaire et une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate. Une mesure du seuil de réabsorption urinaire de phosphate permet une orientation diagnostique. À côté de formes très communes d'hypophosphatémies parathormone-dépendantes, il ne faut pas méconnaître les formes rares, en particulier FGF23 médiées, au premier rang duquel se trouve le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (XLH). Un contexte familial et des signes d'appel clinique sont dans ce dernier cas le plus souvent présents.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypophosphatémie est fréquente et, dans la majorité des cas, asymptomatique.
- L'enjeu qui se pose est surtout d'en comprendre l'origine et de ne pas ignorer certaines causes rares, en particulier FGF23 médiées, au premier rang duquel se trouve le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (XLH).
- Un traitement étiologique est avant tout nécessaire. Une supplémentation en phosphate est indiquée si le patient est symptomatique ou si la phosphatémie < 0,64 mmol/l. En cas d'hypophosphatémie en lien avec un excès de FGF23 (XLH, ostéomalacie oncogénique...), le déficit en calcitriol sera compensé.
- Le burosumab peut être considéré en cas de XLH ou d'ostéomalacie oncogénique.

1 Guy JM, Stewart MF, Olukoga A, Horsman G, McMurray JR. Hypophosphatemia in general practice patients. *Ann Clin Biochem.* 1999 Jan;36(Pt 1):37-42. DOI: 10.1177/000456329903600104.

2 Betro MG, Pain RW. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Br Med J.* 1972 Jan 29;1(5795):273-6. DOI: 10.1136/bmj.1.5795.273.

3 Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1094-101. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.014.

4 Rizzoli R, Bonjour JP. Physiology of calcium and phosphate homeostasis. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. *Dynamics of bone and cartilage metabolism.* 2^e éd. San Diego: Academic Press, 2006.

5 Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, et al. Hormonal regulation of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 May;17(5):261-75. DOI: 10.1038/s41574-021-00477-2.

6 Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK.

Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D(3). *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 Mar;282(3):C487-93. DOI: 10.1152/ajpcell.00412.2001.

7 Soldin SJ, Murthy JN, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J. Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, Troponin I, iron, and cortisol. *Clin Biochem.* 1999 Feb;32(1):77-80. DOI: 10.1016/S0009-9120(98)00084-8.

8 Kruse K, Kracht U, Göpfert G. Renal threshold phosphate concentration (TmPO₄/GFR). *Arch Dis Child.* 1982 Mar;57(3):217-23. DOI: 10.1136/adc.57.3.217.

9 Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):429-35. DOI: 10.1359/JBMR.0301264.

10 Baum M, Schiavi S, Dwarakanath V, Quigley R. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules. *Kidney Int.*

2005 Sep;68(3):1148-53. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00506.x.

11 Ravid M, Robson M. Proximal myopathy caused by lathrogenic phosphate depletion. *JAMA.* 1976 Sep 20;236(12):1380-1. Epub 1976/09/20. PubMed PMID: 989096.

12 Knochel JP. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med.* 1992 May;92(5):455-7. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90739-x.

13 O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med.* 1977 Oct 27;297(17):901-3. DOI: 10.1056/NEJM197710272971702.

14 Tejeda A, Saffarian N, Uday K, Dave M. Hypophosphatemia in end stage renal disease. *Nephron.* 1996;73(4):674-8. DOI: 10.1159/000189157.

15 Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1990;16(6):365-8. Epub 1990/01/01. PubMed PMID: 2089250.

16 Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of

hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jul 5;102(27):9637-42. DOI: 10.1073/pnas.0502249102.

17 **Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jun;18(6):366-84. DOI: 10.1038/s41574-022-00662-x.

18 Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest.* 1997 Mar 15;99(6):1200-9. DOI: 10.1172/JCI119276.

19 Liu C, Zhao Z, Wang O, et al. Earlier Onset in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets of R179 than R176 Mutations in Fibroblast Growth Factor 23: Report of 20 Chinese Cases and Review of the Literature. *Calcif Tissue Int.* 2019 Nov;105(5):476-86. DOI: 10.1007/s00223-019-00597-y.

- 20 *Kalantar-Zadeh K, Ganz T, Trumbo H, et al. Parenteral iron therapy and phosphorus homeostasis: A review. *Am J Hematol.* 2021 May 1;96(5):606-16. DOI: 10.1002/ajh.26100.
- 21 *Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1793-803. DOI: 10.1002/jbmr.1923.
- 22 Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020 Feb 4;323(5):432-43. DOI: 10.1001/jama.2019.22450.
- 23 Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcif Tissue Int.* 2021 Aug;109(2):147-56. DOI: 10.1007/s00223-021-00843-2.
- 24 Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2021 Apr;36(4):627-35. DOI: 10.1002/jbmr.4233.
- 25 Lecoq AL, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, et al. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2020 Jul;35(7):1263-73. DOI: 10.1002/jbmr.3992.
- 26 Kingston M, Al-Siba'l MB. Treatment of severe hypophosphatemia. *Crit Care Med.* 1985 Jan;13(1):16-8. DOI: 10.1097/00003246-198501000-00005.

* à lire

** à lire absolument