

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 138**

RachitismeS vitamino-resistantS  
hypophosphatemiQueS  
a propos de 10 cas et analyse de la litterature

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

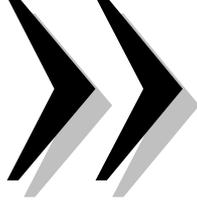
**Mme Mariam BERKOUCH**

*Née le 18 Juin 1982 à Paris*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Rachitisme – Vitamine D résistant - Diabète phosphoré – Hypophosphatémie.

JURY



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
54. Pr. LACHKAR Hassan

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

#### **Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### **Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafac\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie

234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOUACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
290. Pr. BERRADA Rachid  
291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
295. Pr. CHAT Latifa  
296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
297. Pr. DAALI Mustapha\*  
298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
300. Pr. EL HJRI Ahmed  
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
302. Pr. EL MADHI Tarik  
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
306. Pr. ETTAIR Said  
307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
308. Pr. GOURINDA Hassan  
309. Pr. HRORA Abdelmalek  
310. Pr. KABBAJ Saad  
311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
313. Pr. LEKEHAL Brahim  
314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
315. Pr. MEDARHRI Jalil  
316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
317. Pr. MOHSINE Raouf  
318. Pr. NABIL Samira  
319. Pr. NOUINI Yassine  
320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
321. Pr. SABBAH Farid  
322. Pr. SEFIANI Yasser  
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
Urologie

**Décembre 2002**

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie

328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloiihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia

Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique

378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 398. Pr. ALLALI fadoua  
 399. Pr. AMAR Yamama  
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 402. Pr. BAHIRI Rachid  
 403. Pr. BARAKAT Amina  
 404. Pr. BENHALIMA Hanane  
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 406. Pr. BENYASS Aatif  
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 408. Pr. BOUKALATA Salwa  
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 412. Pr. HAJJI Leila  
 413. Pr. HESSISSEN Leila  
 414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 415. Pr. KARIM Abdelouahed  
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 420. Pr. RAGALA Abdelhak  
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 422. Pr. SBIHI Souad  
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rgumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Rhumatologie

426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 438. Pr. FELLAT Ibteissam  
 439. Pr. FAROUDY Mamoun  
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 444. Pr. JROUNDI Laila  
 445. Pr. KARMOUNI Tariq  
 446. Pr. KILI Amina  
 447. Pr. KISRA Hassan  
 448. Pr. KISRA Mounir  
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 451. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 452. Pr. NAZIH Naoual  
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak  
 454. Pr. SAFI Soumaya\*  
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 456. Pr. SEFIANI Sana  
 457. Pr. SOUALHI Mouna  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 2. Pr. ALAOUI KATIM  
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 4. Pr. ANSAR M'hammed  
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 7. Pr. DRAOUI Mustapha  
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen  
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader  
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
 12. Pr. REDHA Ahlam  
 13. Pr. TELLAL Saida\*  
 14. Pr. TOUATI Driss  
 15. Pr. ZELLOU Amina

\* *Enseignants Militaires*

Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hematologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

# *Dédicaces*



*A ma très chère famille*

*(A ma mère, mon père, mes frères, mes oncles, mes tantes,  
mes grands-parents, mes cousins et cousines)*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour, mon respect et ma reconnaissance pour tous les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.*

*Vous m'avez soutenu tout au long de ces années et c'est grâce à vous que j'ai pu progresser dans ma vie.*

*Veillez trouver, ma chère famille, dans ce travail le fruit de votre dévouement et de vos sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous garder et vous procurer santé et longue vie.*



## *A mon cher époux*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.*

*Milles merci pour tes sacrifices, pour ta bonté et pour ton grand amour.*

*Tu as été un soutien essentiel au cours de ces derniers mois*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as consentis pour m'aider.*

*J'espère être à la hauteur de tes espérances*



## *A la famille Al Jem*

*A toi Lamia, que je considère comme une soeur , merci d'avoir été toujours là pour me soutenir et m'encourager.*

*A toi Sanaa, merci de m'avoir aidé et merci pour ton soutien moral et ta gentillesse.*

*A mes seconds parents, aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect et l'amour que je vous porte.*

*Je vous dédis, à tous, ce modeste travail et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*



*A mes très chers amis ;*

*Le groupe d'interne de Salé*

*A vous mes chères amies Fadwa, Ghizlane, Mouna, Hanouf, Sara ... j'ai appris avec vous le sens de la vraie amitié. Je vous aime toutes.*

*A Hicham , Mohcine, Anis ... , plus que des amis vous êtes pour moi mes frères.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression des sentiments les plus nobles. Que Dieu vous garde tous.*

*A mes meilleurs amis ; Amine, Nadia, Soufiane, Rahma, Wassima, Fadoua et tous les autres...*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de l'amour, de l'attachement et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux que je porte pour vous.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde santé, longue vie et bonheur.*



*A Dr. F.Z Souilmi,*

*Dr.Dibi et Dr. Guedira*

*Votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et ma reconnaissance. Que Dieu vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.*

*A toutes les personnes qui m'ont enseigné,  
aimé ou soutenu un jour, je vous dis merci.*

*A tous ceux que je ne cite pas, sans les oublier pour autant.  
Vous êtes dans mon cœur.*



# *Remerciements*



*A notre maître et président de thèse*  
*Monsieur le professeur A. BENTAHILA*  
*Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*



*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur H. Ait Ouamar*

*Professeur agrégé de Pédiatrie*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*



*À notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur T. Benouachane*  
*Professeur de Pédiatrie*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur A. Gaouzi  
Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.*



## Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>ETUDE THEORIQUE</b> .....	4
<b>I - Classification des rachitismes hypophosphatémiques</b> .....	5
1- Les formes héréditaires : .....	5
1-1-Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l 'X .....	5
1-2- Rachitismes hypophosphatémiques autosomiques dominants .....	5
1-3- Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif .....	7
1-4- Rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X = maladie de DENT.....	7
2- Les autres formes .....	8
2-1 Syndrome de Toni – Debré- Fanconi .....	8
2-1 -1 Clinique .....	8
2-1-2 Biologie.....	8
2-1 -3 Etiologies .....	9
2-2 Carence d'apport en phosphate .....	10
2-3 Ostéomalacie hypophosphatémique oncogène .....	10
2-4 Rachitisme hypophosphatémique idiopathique sporadique.....	11
<b>II – Historique</b> .....	11
<b>III – Physiopathologie</b> .....	14
A- Rappel physiologique.....	14
1- Physiologie du tube proximal .....	14
2- Physiologie de la vitamine D.....	16
2-1 – Biosynthèse de la vitamine D .....	16
2 -2– Régulation du métabolisme de la vitamine D.....	17
2- 3- Régulation de la transcription de la vitamine D.....	19
2- 4- Rôles de la vitamine D .....	20
B- Physiopathologie .....	21
1 - L'atteinte directe du canal du phosphore.....	21
1-1 Le cotransporteur sodium phosphate NaPi-IIc .....	21

1-2 Les anomalies de la transcytose des protéines.....	23
2 – Les anomalies de sécrétion du FGF 23 .....	25
2-1 Régulation de la production du FGF23.....	27
2-2 Activation du gène codant pour la production du FGF23 .....	28
2-3 Hypersécrétion tumorale de FGF23 .....	28
<b>III –GENETIQUE.....</b>	<b>29</b>
A- Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l’X (XLH).....	29
B – Rachitisme hypophosphatémique autosomal dominant (ADHR).....	30
C - Rachitisme hypophosphatémique familial avec hypercalciurie (HHRH).....	30
D – Syndrome de TONI- DEBRE- FANCONI .....	31
E- Maladie de DENT.....	31
F-Rachitisme hypophosphatémique autosomal récessif (ARHR).....	32
<b>ETUDE PRATIQUE.....</b>	<b>33</b>
<b>Observation 1 .....</b>	<b>35</b>
<b>Observation 2 .....</b>	<b>42</b>
<b>Observation 3 .....</b>	<b>47</b>
<b>Observation 4 .....</b>	<b>52</b>
<b>Observation 5 .....</b>	<b>56</b>
<b>Observation 6 .....</b>	<b>59</b>
<b>Observation 7 .....</b>	<b>66</b>
<b>Observation 8 .....</b>	<b>75</b>
<b>Observation 9 .....</b>	<b>83</b>
<b>Observation 10 .....</b>	<b>91</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>101</b>
1- Sexe .....	102
2- Age du diagnostic .....	103
3 – Existence d’antécédents .....	104
4 –Etude clinique et circonstances de diagnostic .....	105
5- Etude biologique.....	107
5-1 –Diagnostic biologique du RHP .....	107

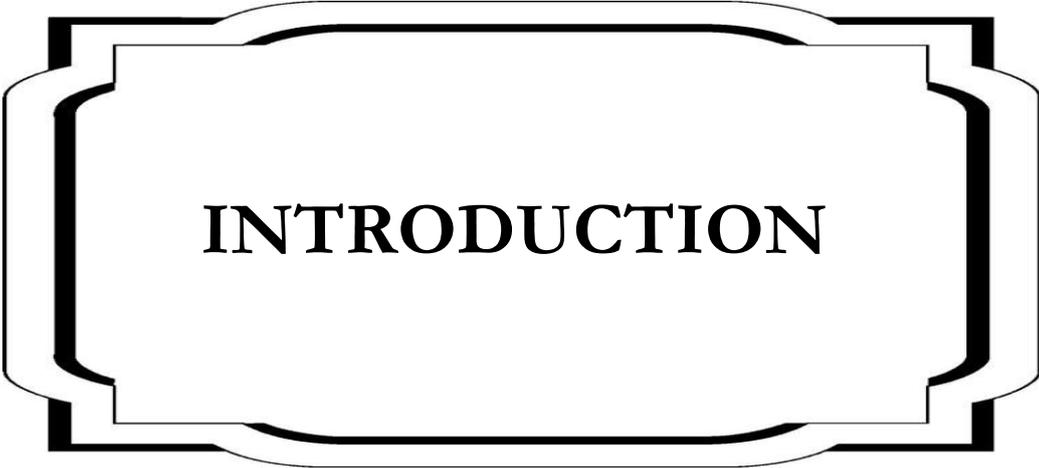
a- Hypophosphatémie.....	107
b- Hyperphosphaturie .....	108
c- Dosage des métabolites de la vitamine D .....	110
5-2 Bilan étiologique .....	111
5-3 Autres bilans .....	113
a- Phosphatases alcalines .....	113
<b>6 – Bilan radiologique.....</b>	<b>114</b>
6-1 Radiologie standard .....	114
6-2- Biopsie osseuse .....	115
<b>7- Données génétiques.....</b>	<b>115</b>
<b>8- Traitement de départ .....</b>	<b>116</b>
8-1 Traitement du RHP .....	116
8-2 Traitement chirurgical du rachitisme .....	118
8-3 Les autres traitements .....	119
a- Traitement du syndrome de Toni- Debré- Fanconi .....	119
b- Traitement étiologique .....	120
8-4 Traitement par GH .....	121
<b>9 – Evolution et Pronostic.....</b>	<b>122</b>
9-1 Effets secondaires du traitement .....	122
a- Néphrocalcinose .....	122
b- Hyperparathyroïdisme.....	123
9-2 Devenir des malades .....	124
<b>RECOMMANDATIONS PRATIQUES.....</b>	<b>126</b>
<b>1- Bilan biologique.....</b>	<b>126</b>
<b>2- Bilan radiologique .....</b>	<b>127</b>
<b>3- Surveillance du traitement .....</b>	<b>127</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>128</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>132</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>136</b>

## **Abréviations**

<b>RHP</b>	: Rachitisme hypophosphatémique
<b>FGF23</b>	: Fibroblast growth factor
<b>RHP AD</b>	: Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>X.L.H.R</b>	: Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l' X
<b>ADHR</b>	: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets
<b>PHEX</b>	: Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome
<b>HHRH</b>	: Rachitisme hypophosphatémique familial avec hypercalciurie
<b>SLC34A1</b>	: Cotransporteurs sodium–phosphate
<b>CYP27B1</b>	: Cytochrome 27B1
<b>NHERF-1</b>	: Sodium-hydrogen exchanger regulatory factor 1 (NHERF1)
<b>FGFR</b>	: Récepteur du fibroblast growth factor
<b>Sd</b>	: Syndrome
<b>ARHR</b>	: Rachitisme hypophosphatémique autosomal récessif
<b>DMP1</b>	: Dentin matrix protein 1
<b>NPT2</b>	: Cotransporteurs sodium–phosphate type 2
<b>Hyp</b>	: Hypophosphatémique
<b>PTHr1</b>	: Récepteur de parathormone

<b>TCP</b>	: Tube contourné proximal
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>PNI</b>	: Programme national d'immunisation
<b>Amp</b>	: Ampoule
<b>Gel</b>	: Gélule
<b>MI</b>	: Membres inférieurs
<b>RGO</b>	: Reflux gastro-oesophagien
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen
<b>CCMH</b>	: Concentration corpusculaire moyenne
<b>Cp</b>	: Comprimé
<b>c m</b>	: Cuillère à mesure
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>Gttes</b>	: Gouttes
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>Pds</b>	: Poids
<b>T</b>	: Taille
<b>ASAT</b>	: Aspartate amino-transférase
<b>ALAT</b>	: Alanine amino-transférase
<b>RSP</b>	: Retard staturo –pondéral

<b>RCC</b>	: Rachitisme carenciel commun
<b>ATCD</b>	: Antécédents
<b>P</b>	: Phosphorémie
<b>Ca</b>	: Calcémie
<b>RA</b>	: Réserve alcaline
<b>BPN</b>	: Broncho-pneumopathies
<b>Rx</b>	: Radiographie
<b>Pru</b>	: Protéinurie
<b>D</b>	: Diurèse
<b>Pu</b>	: Phosphaturie
<b>Cau</b>	: Calciurie
<b>AAu</b>	: Aminoacidurie
<b>TTT</b>	: Traitement
<b>TIO</b>	: Ostéomalacie/rachitisme induit par tumeur
<b>alpha FP</b>	: Alpha foeto proteines
<b>DP</b>	: Diabète phosphoré
<b>Obs</b>	: Observation
<b>v . n</b>	: Valeurs normales
<b>F</b>	: Féminin
<b>M</b>	: Masculin



**INTRODUCTION**

Le rachitisme carenciel est devenu rare grâce aux apports de vitamine D pendant la grossesse, aux suppléments systématiques chez les nourrissons, à un meilleur ensoleillement des nourrissons et à l'utilisation de laits vitaminés.

Ces mesures doivent logiquement faire disparaître les manifestations principales de la carence en vitamine D. Pourtant le rachitisme persistera vraisemblablement sous la forme des rachitismes vitaminorésistants. Sous ce terme assez imprécis, on désigne un rachitisme qui est résistant à la prophylaxie habituelle du rachitisme carenciel.

Il existe plusieurs causes de ce type de rachitisme qui nécessite pour guérir des doses élevées de vitamine D ou l'apport de formes particulières de vitamine D comme le 1-25(OH)D<sub>3</sub> ou le 1 α-OH D et enfin qui rechute à l'arrêt du traitement.

Il est vraisemblable que l'apparition d'un rachitisme est avant tout liée à une baisse du produit phosphocalcique (P x Ca) et en particulier à une baisse de la phosphatémie.

Dans le groupe des rachitismes vitaminorésistants, **les carences en phosphates en sont la cause principale.**

Une perte excessive de phosphate par le rein peut être la conséquence d'une atteinte tubulaire dont les causes sont multiples qui peuvent être congénitales ou acquises responsables d'un diabète phosphaté consécutif à une atteinte du canal du phosphore ou la présence d'un principe phosphaturique. Dans les formes acquises se trouve l'insuffisance d'apport qui peut survenir chez le prématuré et chez des sujets soumis à une alimentation parentérale complète.

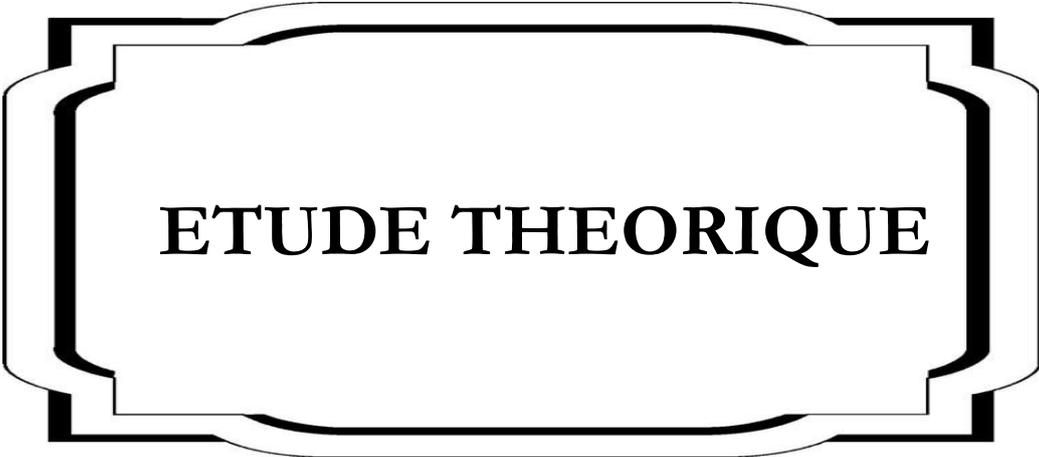
Le tableau clinique et radiologique du rachitisme hypophosphatémique est identique à celui du rachitisme carenciel commun, mais diffère de ce dernier par une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie sévères.

Le traitement se base sur l'apport excessif en phosphore associé à de la vitamine D et à vie Le pronostic, staturo- pondéral, squelettique et de la fonction rénale dépend de l'étiologie et du staff multidisciplinaire (pédiatre, orthopédiste, psychologue, parents, patient....) et l'apparition de lithiase

**Les buts de l'étude :**

A la lumière des données de la littérature et de notre modeste série des rachitismes hypophosphatémiques, notre étude a pour but de mettre l'accent sur les aspects:

- Epidémiologiques
- Physiopathologiques
- Génétiques
- Cliniques
- Et surtout thérapeutiques et évolutifs



**ETUDE THEORIQUE**

## **I. CLASSIFICATION DES RACHITISMES**

### **HYPOPHOSPHATEMIQUES**

Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique reconnaît plusieurs étiologies qui peuvent être congénitales ou acquises et on distingue :

#### **1. Les formes héréditaires :**

##### **1-1-Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l 'X (XLH) [1,2,3].**

La maladie est considérée comme une anomalie de la réabsorption tubulaire proximale des phosphates et il reste la cause la plus fréquente de RHP.

Il touche plus souvent les garçons et les filles sont souvent moins sévèrement atteintes que les garçons.

Les patients présentent les signes classiques : hypophosphatémie avec calcémie normale, déformations surtout des membres inférieurs après l'âge de la marche et retard de croissance.

Le substratum physiopathologique serait une anomalie de la protéine régulant le **FGF23**

##### **1-2- Rachitismes hypophosphatémiques autosomiques dominants [4,5]**

Il existe deux formes de RHP AD :

➤ RHP AD sans hypercalciurie :

Deux sous-types sont rapportés dans cette forme :

✧ Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR)

Cette maladie est caractérisée par une perte rénale isolée de phosphate, hypophosphatémie, avec un taux normal inapproprié de 1-25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (calcitriol) .

Les patients présentent fréquemment, des douleurs osseuses, l'absence de dents, la faiblesse musculaire et pseudofractures. Mais les signes de rachitisme, la petite taille et déformations osseuses apparaissent tardivement

Rachitisme hypophosphatémique autosomique type Scriver [4]

Ou Hypophosphatemic Bone Disease (H.B.D.).

Cette maladie se caractérise par une fuite rénale isolée des phosphates.

Les déformations osseuses sont peu sévères, le retard de croissance est modéré, sans manifestation radiologique de rachitisme.

La guérison survient parfois de façon spontanée en fin de croissance, pour cette forme de rachitisme dont la pathogénie reste encore inconnue.

Pour certains auteurs, comme Econs et Mac Eney [6,4,5], l'H.B.D. ne serait rien d'autre qu'une forme fruste du rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant

➤ RHP AD avec hypercalciurie

Ce désordre se caractérise par une perte rénale de phosphate, des signes radiographiques et/ou histologique de rachitisme, déformation des membres et douleurs osseuses [7,8;9]. Ainsi qu'une hypercalciurie pouvant être responsable de lithiase et de néphrocalcinose.

### **1-3- Rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif [10]**

C'est une maladie très rare décrite dans deux familles appartenant à des groupes consanguins.

L'évolution est sévère et la maladie persiste à l'âge adulte, où elle peut entraîner des compressions ostéophytiques invalidantes (cécité, surdité, compression médullaire)

### **1-4- Rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X = maladie de DENT**

Un syndrome d'atteinte tubulaire proximale, à transmission récessive liée à l'X, a été décrit sous les termes de maladie de Dent en Angleterre [11] , de néphrolithiase récessive liée à l'X (X-linked recessive nephrolithiasis, pour XRN) aux Etats-Unis [12,13]), de rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X (X-linked recessive hypophosphatemic rickets, pour XLRH) en Italie [14] et de protéinurie de bas poids moléculaire familiale idiopathique au Japon [15] .

Elle se traduit par, un syndrome polyuro- polydipsique, une protéinurie tubulaire faite de protéines de faible poids moléculaire (alpha-1-microglobuline et bêta-2-microglobuline), une hypercalciurie, une hypocitraturie, une néphrocalcinose extensive, des lithiases phosphocalciques (inconstantes) et une insuffisance rénale évoluant fréquemment jusqu'à l'IRT [13,16].

La maladie de Dent est une maladie héréditaire affectant essentiellement les garçons et

Il pourrait être une forme génétique du syndrome de TONI- DEBRE-FANCONI

## **2. Les autres formes**

### **2-1 Syndrome de Toni – Debré- Fanconi**

Le syndrome de Toni- Debré- Fanconi peut apparaître à tout âge, et Il est caractérisé par :

#### **2-1 -1 Clinique:**

- ✧ Syndrome polyuro-polydipsique
- ✧ Episodes de déshydratation
- ✧ Retard de croissance
- ✧ Rachitisme vitamino-résistant
- ✧ Anorexie avec hypotrophie

#### **2-1-2 Biologie:**

- ✧ Protéinurie tubulaire ou mixte
- ✧ Calcémie normale avec ou sans calciurie
- ✧ Hyperaminoacidurie généralisée
- ✧ Défaut de concentration urinaire
- ✧ Acidose tubulaire proximale
- ✧ Diabète phosphaté avec diminution du taux de réabsorption des phosphates.
- ✧ Glycosurie. normoglycémique
- ✧ Défaut de réabsorption du sodium, potassium, et acide urique:
  - Taux plasmatique abaissé
  - Excrétion urinaire accrue.

Il s'agit d'un défaut métabolique affectant le transport rénal qui peut être secondaire à plusieurs étiologies : héréditaires (maladie de DENT) ou acquises et on distingue :

**2-1 -3 Etiologies :**

*a- Anomalies héréditaires du métabolisme:*

- Cystinose
- Galactosémie congénitale
- Intolérance héréditaire au fructose
- Tyrosinose de type 1
- Oxalose
- Maladie de Wilson
- Syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe= Cytopathies mitochondriales
- Glycogénose de type 1

*b- Secondaires à des maladies acquises*

- Métaux lourds comme le plomb (saturnisme)
- Composants organiques
- Médicaments= AINS

*c- Idiopathiques:*

## **2-2 Carence d'apport en phosphate**

Reproduite chez l'animal comme modèle physiopathologique de référence, il s'agit en fait d'une pathologie iatrogène rare. On la rencontre dans deux cas:

- ✧ Prématurés alimentés exclusivement en lait maternel.
- ✧ Alimentation parentérale continue carencée en phosphates

Sur le plan biologique, la carence se traduit par

- ✧ Une hypophosphorémie sans phosphaturie
- ✧ Une calcémie, phosphatases alcalines normales ou élevées
- ✧ Une calciurie augmentée
- ✧ Parathormone normale ou diminuée
- ✧ 1,25(OH) D3 augmentée

## **2-3 Ostéomalacie hypophosphatémique oncogène :**

L'ostéomalacie hypophosphatémique oncogénique dite aussi ostéomalacie tumorale (OT) est une entité clinicobiologique très rare en pédiatrie et touche surtout le grand enfant.

Elle associe les symptômes d'une ostéomalacie, une hypophosphatémie, un taux normal ou bas non adapté de 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D et une tumeur mésoenchymateuse habituellement bénigne [17,18] sécrétant un facteur hyperphosphaturiant.

## **2-4 Rachitisme hypophosphatémique idiopathique sporadique**

De présentation identique à la forme liée à l'X, on a évoqué pour lui la possibilité d'une mutation de novo [19], mais il pourrait également s'agir d'un rachitisme hypophosphatémique tumoro-dépendant dont on n'aurait pas décelé la tumeur.

Hormis en ce qui concerne la pathogénie, les différents auteurs relient toujours cette forme de rachitisme à l'X.L.H.R.

## **II. HISTORIQUE**

C'est au cours des années **1900** que sont apparus les premières descriptions cliniques, mais ce n'est que dans les années **1930** que le syndrome de Toni Debré Fanconi fût décrit en tant qu'entité clinique et c'est dans les années **1950** que la cystinurie a été distincte du syndrome de Toni-Debré-Fanconi [127].

Le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X a été identifié par Albright et al en **1937** [20].

La première observation d'ostéomalacie tumorale est attribuée à McCance et date de **1947** [21].

**En 1958**, Winters et al, en utilisant l'hypophosphatémie comme marqueur, ont établi le mode de transmission dominant lié au chromosome X [22] de ce rachitisme.

La maladie de Dent a été identifiée la première fois par Dent, C. E. et Friedman, M en **1964** qui ont rapporté chez 2 garçons anglais un rachitisme associé à une atteinte tubulaire rénale. [23].

Par un test oral de tolérance au phosphate Condon et al. (1970) ont démontré un défaut d'absorption intestinale du phosphate dans les hypophosphatémies familiales[24],

Le rachitisme hypophosphatémique autosomique type Scriver est décrite par Scriver et son équipe **en 1977** [25].

**En 1985**, Martin Tieder et al. [7] décrivent pour la première fois le rachitisme hypophosphatémique familial avec hypercalciurie chez six sujets appartenant à une tribu de bédouins. Depuis de rares cas ont été décrits chez quelques sujets israélites et de manière sporadique en Europe [7,26].

Polisson et al. (**1985**) ont étudié la calcification et l'ossification des enthèses (tendons, ligaments, et capsules) chez 26 patients dont 11 enfants avec XLH[27].

La même année Firth et al. (**1985**) ont rapporté au cours du suivi chez 2 patients ayant un rachitisme hypophosphatémique et un traitement au long cours (plus de 10 ans) à base de phosphate et de vitamine D l'apparition d'un hyperparathyroïdisme hypercalcémique avec une hyperplasie adénomateuse dont le résultat est un hyperparathyroïdisme tertiaire[28]

Shields et al. (**1990**) ont utilisé l'index nommé PRATIO ( ration de la région pulpaire par rapport au ratio de la région dentaire) pour étudier les patients XLH. [29]

Petersen et al. (**1992**) ont suivi la croissance de 20 enfants XLH, leurs résultats suggèrent que le calcitriol a un effet direct sur le tubule rénal par l'amélioration de la réabsorption du phosphate dans cette pathologie. [30]

Chez 3 patients non apparentés ayant un RHP dominant lié à l'X, le HYP Consortium (1995) a identifié 3 différentes mutations au niveau du gène PHEX. [31]

Seikaly et al. (1997) a conclu que les patients XLH présentent une amélioration transitoire de la croissance et du taux de phosphate attribuable à une diminution transitoire de la fuite urinaire du phosphate au cours du traitement par GH, Econs and McEnery (1997) ont rapporté un succès du traitement ADHR avec du phosphate and de fortes doses de vitamin D[32]

Chez les membres de 4 familles non apparentés souffrant d'ADHR, le Consortium ADHR (2000) a identifié 3 différentes mutations faux-sens dans le gène FGF23[33]

Fishman et al. (2004) a conclu que la déficience auditive n'est pas une caractéristique du rachitisme type XLH dans l'enfance. [34]

Savio et al. (2004) a signalé chez 6 patients non apparentés avec RHP dominant lié à l' X, le développement d'une hyperparathyroïdie tertiaire après un traitement de longue durée constitué de phosphate et de vitamine D. [35]

Makras et al. (2008) ont décrit 3 membres d'une famille qui ont une mutation du site d'épissage du gène PHEX dont le résultat est un RHP avec une dysfonction musculaire et une croissance normale. [36]

### **III .PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **A. Rappel physiologique**

Pour nous permettre de comprendre les mécanismes physiopathologiques des rachitismes hypophosphatémiques, il nous paraît important de faire un succinct rappel physiologique sur le tube proximal, la vitamine D et ses interactions avec l'équilibre phosphocalcique

##### **1- Physiologie du tube proximal [37]**

Le tube proximal est constitué d'une partie contournée et d'une partie droite où s'effectuent la réabsorption transcellulaire de la masse des solutés minéraux et organiques filtrés par le glomérule.

La cellule tubulaire proximale intègre harmonieusement une série de transports couplés à l'activité basolatérale de la pompe à sodium qui génère un gradient électrochimique de sodium et de potassium contre une dépense énergétique fournie par l'hydrolyse de la liaison gamma de l'adénosine triphosphate produite par un abondant matériel mitochondrial.

Ce gradient est favorable au fonctionnement des transporteurs et des échangeurs exprimés à son pôle apical : réabsorption des phosphates par les cotransporteurs sodium-phosphate SLC34A1 et SLC34A3, réabsorption du glucose par le cotransporteur sodium-glucose SLC5A2 et par le facilitateur du transport de glucose SLC2A2, réabsorption des acides organiques (acide urique et acides aminés) par les échangeurs d'anion organique (famille SLC22) et le cotransporteur sodium-anion organique, sécrétion de l'hydrogène par l'échangeur sodium-hydrogène (SLC9A3).

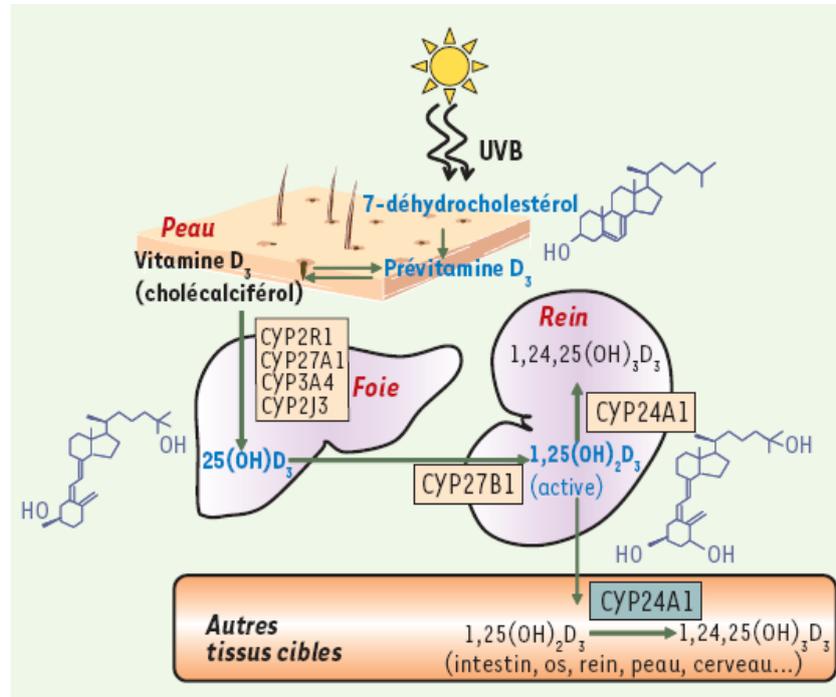
La sécrétion de l'hydrogène est couplée à une réabsorption des bicarbonates dans laquelle sont étroitement impliquées 2 anhydrases carboniques membranaires (Car12 et Car14 accrochées par un glycosylphosphatidylinositol), une anhydrase carbonique cytoplasmique (Car2) et le cotransporteur sodium–bicarbonate basolatéral (SLC4A4) [38].

Le tube contourné proximal est un site majeur de la régulation de la balance des phosphates parce que :

- **la réabsorption tubulaire des phosphates est exclusivement localisée dans le tube contourné proximal et la pars recta ;**
- le tube proximal est également le **site de la 1 $\alpha$ -hydroxylation de la vitamine D ;**
- l'expression des cotransporteurs sodium–phosphate et de la 1- $\alpha$ OHD3 hydroxylase sont régulées par une même signalisation dépendante du taux circulant de FGF23 [39].

## 2- Physiologie de la vitamine D [40].

### 2-1 – Biosynthèse de la vitamine D



**Figure 1.** Schéma du métabolisme de la vitamine D3. [40].

#### 2-1-1 Origine de la vitamine D

La biosynthèse de la vitamine D3 (Figure 1) est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la prévitamine D3,

La vitamine D d'origine cutanée est transportée dans le sang, par une protéine porteuse (vitamin D-binding protein, DBP) et la vitamine D alimentaire est transportée par la DBP et des lipoprotéines, jusqu'au foie.

### *2-1-2 Métabolismes de la vitamine D*

La première étape est une hydroxylation au niveau du foie par les cytochromes en position 25 qui conduit à la formation de 25 hydroxyvitamine D3 (25(OH) D3), forme de réserve de la vitamine D3, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines.

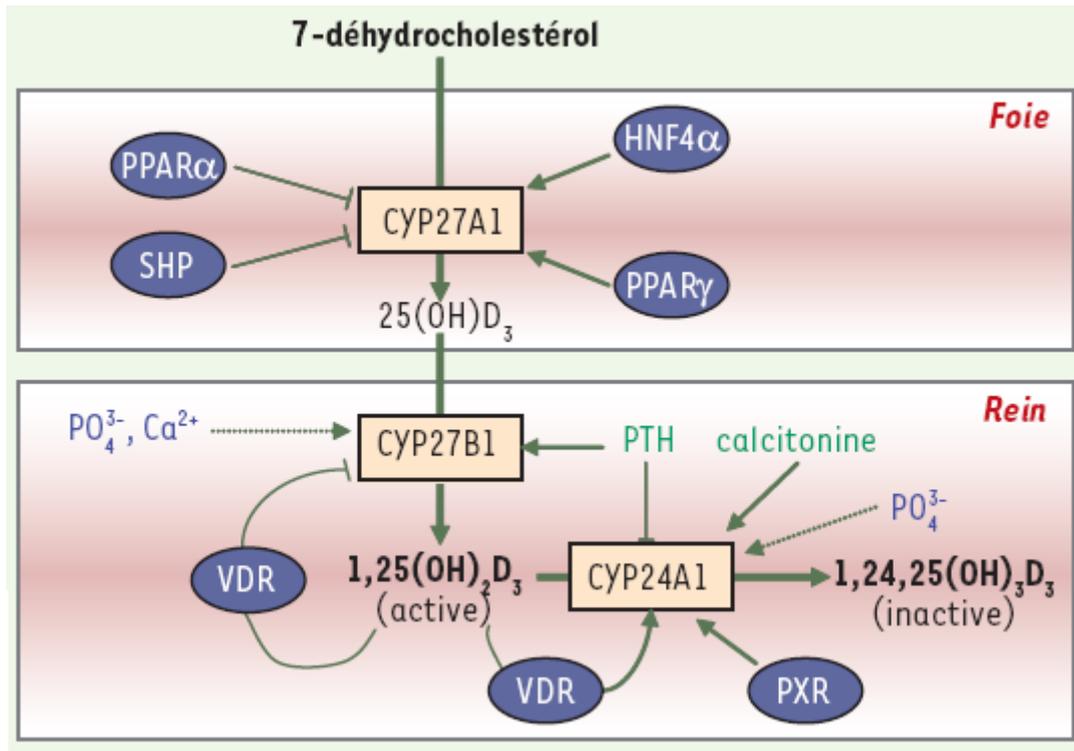
La 25(OH) D3 est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) afin d'être véhiculée jusqu'au rein où la seconde étape aura lieu par une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH) 2D3), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

Une fois synthétisée, la vitamine D3 active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes.

### **2-2 – Régulation du métabolisme de la vitamine D**

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1).

Cette régulation fait intervenir des hormones (surtout la PTH = parathormone) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires (Figure 2).



**Figure 2.** Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires [40]. Flèche droite, stimulation ; flèche brisée, inhibition ; flèche en pointillée : faible action de régulation

Dans le foie, l'expression de la CYP27A1 est stimulée par les récepteurs nucléaires HNF4α (hepatic nuclear factor 4α) et PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) et inhibée par PPARα et SHP (small heterodimer partner).

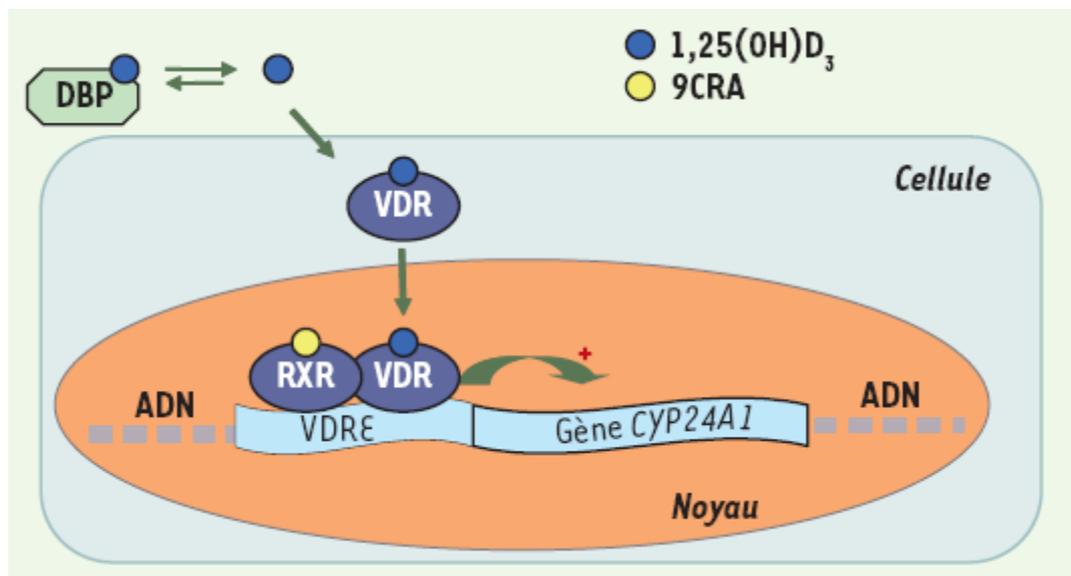
Dans le rein, la parathormone (PTH) est le régulateur positif principal de la CYP27B1, enzyme responsable de la production de la vitamine D3 active.

L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif.

La 1-25(OH) 2D3, elle même, via son interaction avec VDR (vitamin D receptor) inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D3.

La CYP24A1 est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH. Cette dernière inhibe l'expression de l'enzyme. Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression.

### 2-3- Régulation de la transcription de la vitamine D



**Figure 3.** Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D [40].

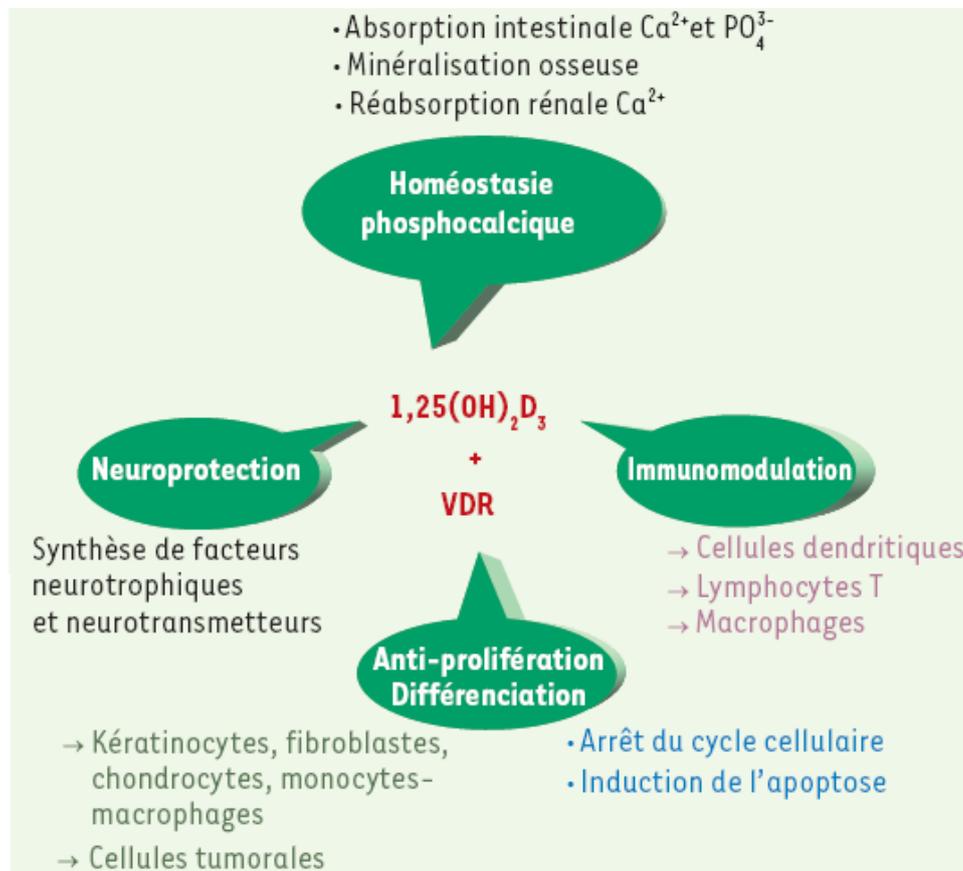
La vitamine D active, 1,25(OH) 2D3, circule liée à DBP (vitamin D binding protein). 1,25(OH) 2D3 pénètre dans la cellule cible et va se lier à son récepteur nucléaire VDR (vitamin D receptor).

Le complexe  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$  forme un hétérodimère avec RXR (retinoic X receptor) dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA).

L'hétérodimère VDR/RXR se lie à des séquences spécifiques (séquences VDRE, vitamin D response element) situées en amont du gène de la CYP24A1.

Il s'ensuit une activation (+) de la transcription du gène de CYP24A1

#### 2-4- Rôles de la vitamine D



**Figure 4.** Rôles physiologiques de la vitamine D3 . [40]

La forme active de la vitamine D3,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (1,25-dihydroxyvitamine D3), liée à son récepteur nucléaire VDR est impliquée dans divers processus physiologiques au sein de l'organisme

La vitamine D est connue depuis longtemps pour son rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse.

La mise en évidence plus récente de son rôle physiologique dans l'immunité, la différenciation cellulaire, la prolifération et la neuroprotection justifie un intérêt grandissant pour cette hormone.

Au cours de ces dernières années, l'étude du métabolisme de la vitamine D, de son mécanisme d'action et de ses « nouveaux » tissus cibles a été abordée, notamment, par l'utilisation d'outils de biologie cellulaire et moléculaire.

De plus, une grande partie de la recherche sur la vitamine D a trait au développement de l'utilisation du 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> comme agent prévenant ou retardant la survenue de certaines maladies auto-immunes (diabète de type 1) ou prolifératives (cancers solides, leucémie, psoriasis).

## **B. Physiopathologie**

Même si les étiologies des rachitismes hypophosphatémiques sont nombreuses, les mécanismes physiopathologiques se résument en deux à savoir :

### **1 - L'atteinte directe du canal du phosphore**

Cette atteinte peut intéresser :

#### *1-1 Le cotransporteur sodium phosphate NaPi-IIc (voir figure 5)*

– Des mutations du gène codant pour le **cotransporteur sodium phosphate NaPi-IIc** ont été mises en évidence à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez des patients atteints de HHRH.

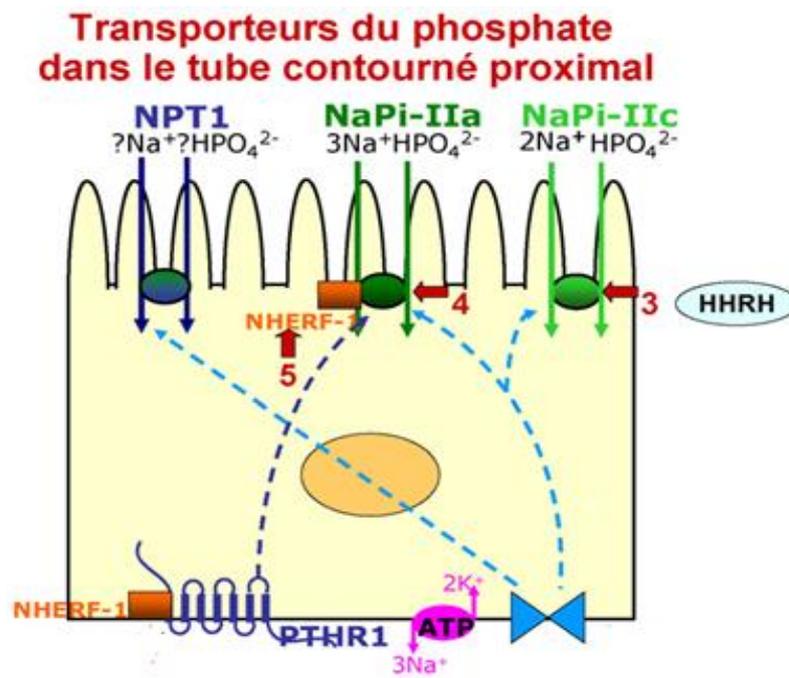
En revanche, aucune mutation du gène codant pour le **cotransporteur NaPi-IIa** n'a été mise en évidence dans le HHRH [41,42].

L'hypercalciurie résulte d'une hyperabsorption digestive de calcium liée à une hypersécrétion de calcitriol, elle-même secondaire à une stimulation appropriée de la 1-alpha-hydroxylase rénale en réponse à l'hypophosphatémie.

Ceci se voit particulièrement dans le **rachitisme hypophosphatémique familial avec hypercalciurie**

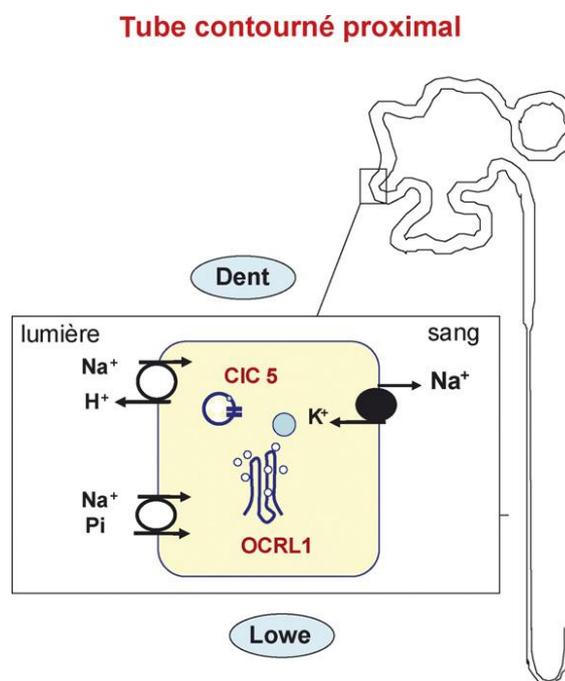
– Il existe d'autres gènes candidats dont les mutations pourraient induire une fuite urinaire de phosphate primitivement rénale, Ainsi, les souris invalidées pour NHERF-1 protéine interagissant entre autres avec NaPi-IIa et le récepteur à la PTH présentent les mêmes anomalies biologiques que les souris invalidées pour NaPi-IIa.

Des variants nucléotidiques du gène codant pour NHERF-1 ( facteur contrôlant le transport du phosphate )ont été récemment identifiés chez des patients présentant une fuite urinaire de phosphate. Chez ces patients, des modifications de l'interaction entre NHERF-1 et NaPi-IIa ou entre NHERF-1 et le récepteur à la PTH pourraient constituer deux mécanismes distincts de l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de phosphate.



**Figure 5 :** Schéma des principaux transporteurs intervenant dans la réabsorption tubulaire proximale du phosphate [43]

## 1-2 des anomalies de la transcytose des protéines



**Figure 6 :** Représentation schématique d'une cellule du tube contourné proximal avec indication des systèmes de transport impliqués dans les tubulopathies proximales monogéniques responsables de lithiase et de néphrocalcinose[43]

Elle tient à des mutations inactivatrices du canal chlore voltage-dépendant CIC5, localisé dans les endosomes précoces du tubule proximal [44,45]. Il en résulte un défaut d'endocytose des protéines de faible poids moléculaire, normalement réabsorbées au niveau du tube contourné proximal, y compris la parathormone [45,46]. De plus, il a été récemment montré [47] que la polarité de la H<sup>+</sup>-ATPase vacuolaire, qui colocalise avec le canal CIC5, était inversée chez les patients atteints de la maladie de Dent.

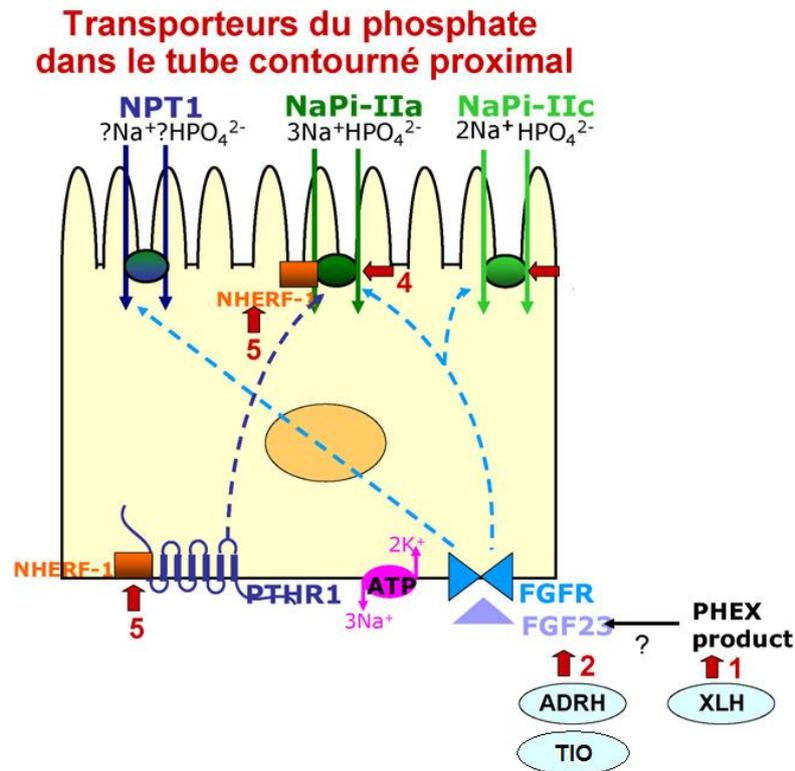
Il s'en suit une inversion de la polarité du canal sodium – phosphate dont le résultat est un défaut d'absorption du phosphate.

Les anomalies géniques peuvent donner des phénotypes différents :

- **CIC5** ou canal chlore 5 sa mutation est responsable de maladie de dent,
- **OCRL1** (oculocerebrorenal-Lowe 1) est une phosphatase de l'inositol-polyphosphate 5, sa mutation est responsable de maladie de lowe,...
- **CTNS** sa mutation est responsable de cystinose
- Le déficit en **anhydrase carbonique II** (Car2) est responsable d'une ostéopétrose et d'un syndrome de Fanconi ;

L'hypophosphatémie est secondaire à un abaissement du taux de réabsorption tubulaire des phosphates. L'insuffisance de la 1 $\alpha$ -hydroxylation de la vitamine D n'a été formellement démontrée que dans la cystinose et suggérée dans le syndrome de Lowe [48,49].

## 2 – Les anomalies de sécrétion du FGF 23



**Figure 7** Schéma des principales molécules intervenant dans la réabsorption tubulaire proximale du phosphate.[43]

La réabsorption rénale de phosphate a **lieu exclusivement dans le TCP**.

Trois cotransporteurs sodium/phosphate apicaux participent à la réabsorption tubulaire du phosphate : NaPi-IIa principalement, NaPi-IIc et Npt1.

La PTH par l'intermédiaire de son récepteur PTHR1 d'une part, et le FGF23 par l'intermédiaire de son récepteur FGFR d'autre part, diminuent la réabsorption de phosphate en induisant l'internalisation des cotransporteurs sodium/phosphate apicaux (flèches en pointillés).

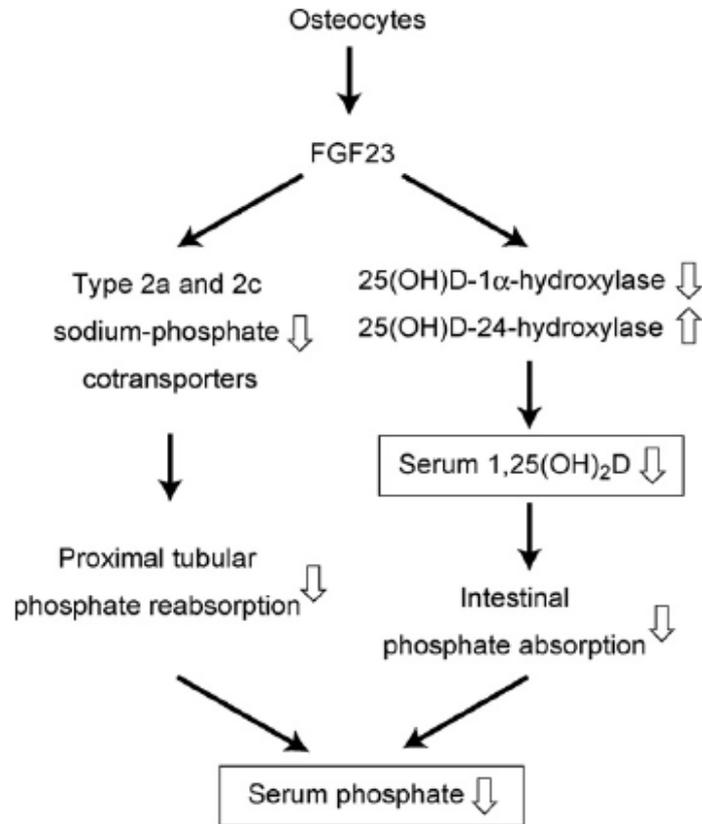
NHERF-1 est une protéine à domaines PDZ participant à l'expression apicale de NaPi-IIa et interagissant également avec PTHR1.

Le FGF23 ou « phosphatonine » est une hormone principalement responsable d'une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate et d'une baisse de la calcitriolémie par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase rénale d'une part, et d'une stimulation de la 24-hydroxylase rénale (enzyme dégradant le calcitriol) d'autre part.

Par ces deux mécanismes, induction d'une fuite rénale de phosphate et diminution de l'absorption digestive de phosphate secondaire à la baisse de la calcitriolémie, le FGF23 est donc essentiellement une hormone hypophosphatémiant.

Des mutations sur des gènes codant pour des protéines participant à la réabsorption du phosphate ont été identifiées chez l'homme (flèches numérotées) :

Mode d'action



**F**

**Figure 8** : Fonction biologique du FGF23 au niveau de ses sites d'action[50]

## 2-1 Régulation de la production du FGF23

Le XLH (rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l’X) est dû à des mutations du gène PHEX dont le produit participe probablement à la régulation de la production du FGF23 ;

La protéine PHEX a un seul domaine membranaire et appartient à la famille des M13 metalloendopeptidase. [51]

PHEX est exprimée principalement au niveau de l’os et des dents. [52,53]

Le rôle physiologique du PHEX en tant qu’endopeptidase et son substrat restent inconnus.

Dans le cas du XLH, la relation entre la mutation du gène PHEX et l'excès de FGF23 circulant n'a pas encore été clairement élucidée. Parmi les hypothèses concernant le lien physiologique entre PHEX et FGF23, on peut noter : FGF23 en tant que substrat de PHEX [54] ou, plus vraisemblablement, PHEX en tant que régulateur de la synthèse du FGF23 [55].

Mais certains auteurs suspectent que ces mutations auraient donc pour conséquence une diminution de l'activité de PHEX et une accumulation de FGF-23 dans le plasma de ces patients a effectivement été rapportée.

### **2-2 Activation du gène codant pour la production du FGF23**

L'ADHR (rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant) est dû à des mutations activatrices du gène codant pour la production du FGF23 ;

Ces mutations concernent le site de clivage du FGF23 et induisent sa stabilisation en le rendant résistant au clivage protéolytique inactivateur [56,57].

### **2-3 Hypersécrétion tumorale de FGF23**

Le RHP est parfois causé par des tumeurs à croissance lente celles-ci sont petites , il est parfois difficile d'identifier ces tumeurs.la plupart de celles-ci sont considérées comme la seule pathologie appelée phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue variant (PMTMCT) [58].après identification du FGF23 il est clair que ces tumeurs l' expriment abondamment [59,60].en plus les patients atteints de **RHP ont des taux élevés de FGF23**[61,62,63,64] qui **diminuent rapidement après extraction de tumeurs** et devient indétectable [61,65,66].ainsi **RHP** est dû à une expression excessive de FGF23 par ces tumeurs .mais le mécanisme de cette hyperexpression est encore imprécis .

En plus du FGF23, plusieurs protéines sont hyperexprimées dans ces tumeurs **causant RHP** et peuvent influencer le métabolisme du phosphate, parmi elles le Secreted frizzled-related protein-4 (**sFRP-4**) and matrix extracellular phosphoglycoprotein (**MEPE**), qui présentent une activité phosphaturique lorsqu'elles sont administrées aux animaux. [67,68]

L'absence de stimulation appropriée de la sécrétion de calcitriol en réponse à l'hypophosphatémie explique l'absence d'hypercalciurie et donc de néphrocalcinose dans cette pathologie dûe à un excès de FGF23 circulant.

## **IV. GENETIQUE**

L'étude génétique a plusieurs intérêts dans toutes les infections d'allure héréditaire, elle permet de réconforter le diagnostic , reconnaître la ou les mutations et surtout permet d'avancer un conseil génétique.

L'analyse des données de la littérature concernant le RHP affirme qu'il y a plusieurs modes de transmission de cette affection on distingue :

### **A. Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X**

Cette maladie se transmet sur le mode dominant lié à l'X.

Le gène responsable de XLH a été identifié par clonage, il se situe dans la région Xp 22, 1 du bras court du chromosome X et se nomme PHEX (f phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome) [31].

Plus de 100 mutations inactivatrices ont été rapportées chez des patients XLH.

Les souris Hyp sont les modèles murins de XLH, qui présentent une délétion de la région 3 du gène PHEX [69].

## **B. Rachitisme hypophosphatémique autosomal dominant (ADHR)**

Ce rachitisme se transmet sur le mode autosomique dominant.

FGF 23 est identifié comme le gène responsable d'ADHR [33] localisé sur le Chromosome 12p13 [4].

Plusieurs mutations activatrices hétérozygotes du gène FGF 23 ont été rapportées chez des patients ADHR. Ces mutations concernent le codon pour soit 176Arg soit 179Arg.

Le motif 176Arg-X-X-179Arg est reconnu par une enzyme qui sert d'intermédiaire pour la transcription de la protéine FGF 23.

Ces mutations modifient l'hydrolyse du FGF23 qui reste à l'état actif dans le sang.

**C. Rachitisme hypophosphatémique familial avec hypercalciurie** ( Tieder et al). [7].

Récemment, on a rapporté une famille où coexistent des rachitismes et des tableaux d'ostéomalacie de l'adolescent et de l'adulte, de transmission autosomique dominante, avec possibilité de guérison spontanée de la fuite urinaire des phosphates à la puberté [7].

Une étude menée sur des souris [70] a montré que l'inactivation élective du gène NPT2 qui code pour un cotransporteur de **NaPi-IIc** au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales du rein responsables de la réabsorption du phosphate

Certains auteurs réfutent ces résultats qui nécessitent encore des recherches approfondies.

## **D. Syndrome de TONI-DEBRE - FANCONI**

Une étude faite chez sept familles [71] , montre que le mode de transmission peut être autosomal dominant [72] ,autosomal récessif [73], lié à l'X [74] pour le Sd de TONI- DEBRE- FANCONI idiopathique.

Cette même étude a détecté le gène responsable sur le **chromosome15q15.3** [75]

## **E. Maladie de dent**

En fait, il s'est avéré qu'il s'agit d'expressions phénotypiques diverses d'une même anomalie génotypique portant sur le canal chlore 5 (CLC5), regroupées aujourd'hui sous le terme générique de maladie de Dent, en hommage au médecin anglais qui en avait fait la description princeps [23] (Fig.3).

L'anomalie génétique responsable est localisée en **position Xp11.22** [76].

Elle tient des mutations inactivatrices du canal chlore voltage-dépendant CLC5, localisé dans les endosomes précoces du tubule proximal [44,45].

Les mutations causant la maladie de Dent entraînent une perte de fonction et/ou d'expression de la protéine CLC-5 à la membrane plasmique [77, 78, 79].

À ce jour, près de 75 mutations du gène CLCN5 (Xp11.22) ont été rapportées dans plus de 100 familles atteintes de la maladie de Dent [79, 80]. Ces mutations sont de différents types : faux sens, non sens, décalage du cadre de lecture ou modification de l'épissage alternatif du messenger CLCN5, insertion ou microdélétion de nucléotides

## **F. Rachitisme hypophosphatémique autosomal récessif (ARHR)**

Le gène responsable d'ARHR est également identifié par clonage et il s'agit de la dentin matrix protein 1 (DMP1) [81,82].

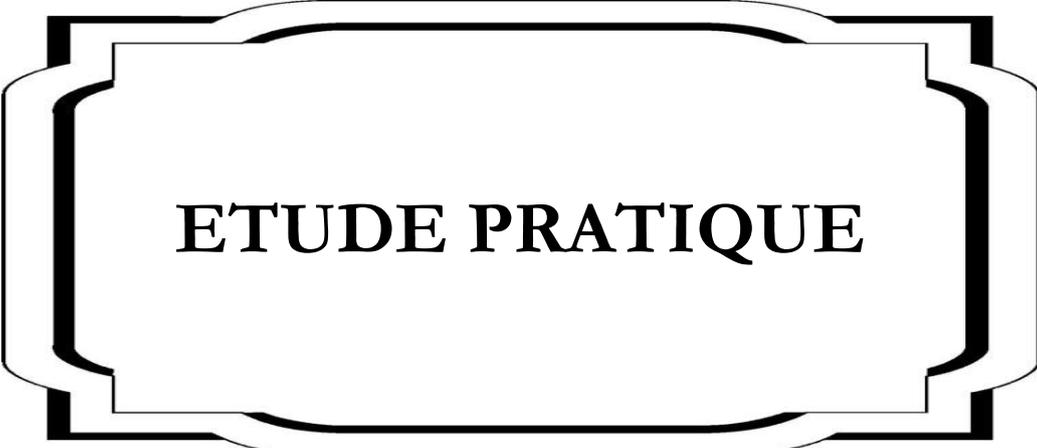
Ces gènes sont localisés au niveau du chromosome **humain 4q21–25** [83]

ARHR est dû à des mutations inactivatrices du DMP1 cependant les mécanismes moléculaires au niveau de l'ostéocyte responsables des manifestations de ce syndrome demeurent inconnus

DMP1 est une protéine de la matrice des dents et de l'os. Le taux de FGF 23 est élevé chez quelques patients ARHR associé à une diminution de la réabsorption rénale du phosphate. En plus FGF 23 est plus exprimée dans les ostéocytes des souris Dmp1 knockout [84].,

Ces résultats suggèrent que l'augmentation de l'expression de FGF 23 dans l'os provoque rachitisme hypophosphatémique/osteomalacie chez les patients ARHR et XLH.

Les patients ARHR et les souris null Dmp1 (porteurs de mutations inactivatrices du gène Dmp1) présentent des phénotypes ressemblant au RHP. [84-a,82].



**ETUDE PRATIQUE**

Notre étude porte sur une modeste série de 10 cas de RHP admis à l'hôpital CHU IBN SINA RABAT et rassemblant 5 cas du professeur A .GAOUZI [84-bis] et nos 5 cas.

Il s'agit d'une étude rétrospective dont les données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques sont recueillies sur les dossiers hospitaliers des malades.

Nos données seront présentées sous forme d'observations médicales classiques et intégrales et seront reprises sous forme d'un tableau récapitulatif

## **A. Observation N° 1 : S.K. NEE LE 03-03-1994**

### **1- Antécédents personnels:**

- Poids et taille à la naissance non précisés
- Sexe féminin
- Prophylaxie anti-rachitique à la vitamine D : à la naissance et à 2 ans.

### **2- Antécédents familiaux:**

- Parents non consanguins
- K. est la dernière d'une fratrie de quatre tous bien portants
- Absence de cas similaires familiaux.

### **3- Histoire de la maladie:**

A l'âge de 2 ans, K. présente des douleurs et des déformations osseuses, ainsi qu'un retard statural évoquant un rachitisme carenciel. K. a été alors traitée comme tel sans amélioration, d'où son admission au service de PII le 13-04-1998 à l'âge de 4ans.

### **4- Examen clinique du même jour:**

On note un retard statural avec une taille de 87cm (-3 DS) et un poids de 14 Kg (-1 DS).

Il existe des déformations des membres inférieurs en genu varum, des bourrelets épiphysaires au niveau des poignets, un chapelet costal, et une hyperlordose lombo-sacrée.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Conclusion clinique: rachitisme vitamino-résistant.

**5- Données de l'imagerie:**

- Radiographie des poignets: élargissement en cupule des métaphyses (cliché n° 1a).
- Radiographie du thorax: élargissement de l'extrémité antérieure des côtes.
- Age osseux: 3 ans et 6 mois pour un âge chronologique de 4ans.
- Déformations axiales des tibias et péronés (cliché n° 1b).
- Echographie rénale: absence de néphrocalcinose.

**6- Données biologiques:**

- Calcémie: 106,9 mg/l
- Phosphorémie: 18,4 mg/l
- Phosphatases alcalines: 1366 U1 / l
- Ionogramme sanguin normal

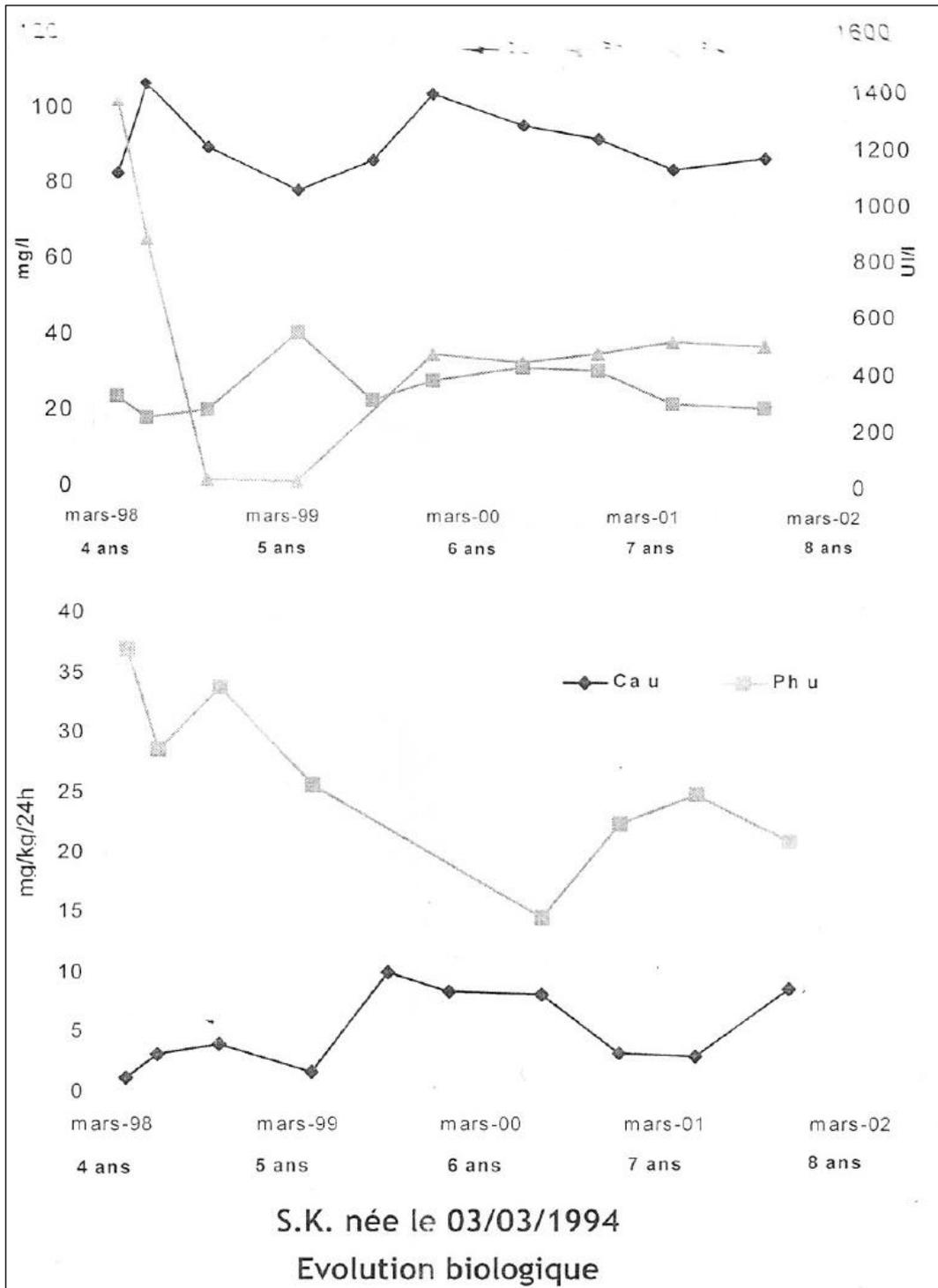
Dans les urines:

- pH urinaire: 7,5
- ionogramme urinaire: non fait.

Evolution biologique: voir graphique

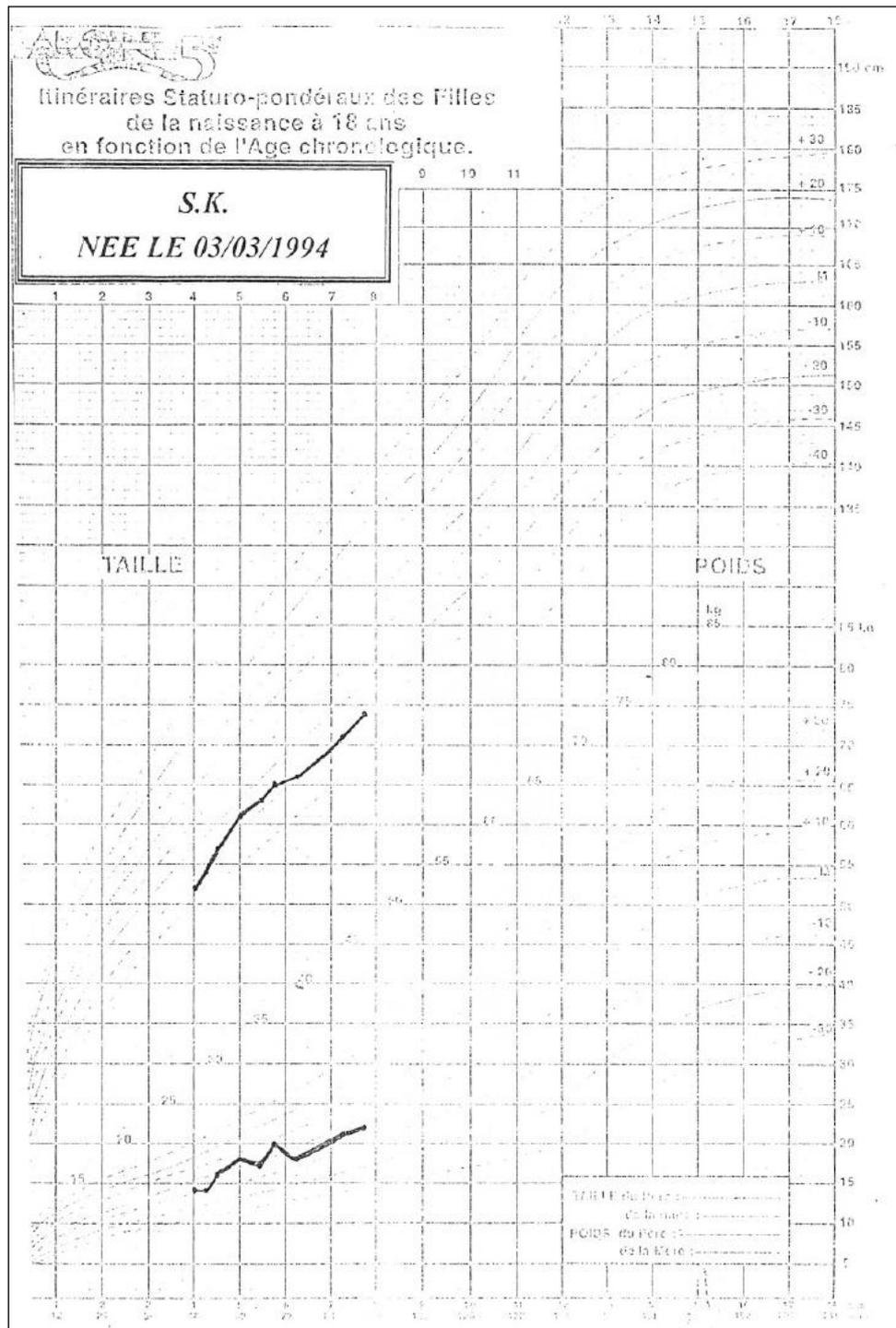
**Conclusion:** Il s'agit donc d'un rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique et le traitement par 1alpha (0, 3 µg/j) et phosphore (cp à 750 mg : 1cp/j en 4 prises) est débuté.

Evolution et traitement: voir tableau A



**Tableau A : S.K.NEE LE 03/03/1994**

Date	Age	Ca (mg/l)	Ph (mg/l)	PA (UI/l)	Ca u (mg/kg/24h)	Ph u (mg/kg/24h)	Imagerie + bilans	Traitement
13/04/98	4 ans / 1	83	24	1366	1,2	37	Créatininémie: ⊥ Ex. ophtalmo: ⊥ Echo rénale : ⊥ RX P : ⊥	1α(OH)D solution 0,1μg : 3 gttes/j Phosphore Sandoz cp 750mg : ¼cp x 4/j
16/6/98	4 ans / 3	106,9	18,4	873	3,2	28,7		Ceci après arrêt du phosphore par la mère pendant 20 jours
20/10/98	4 ans / 7	90	20,55	25,8	4,1	33,8	Amélioration RX cliché n°1c	↗ Phosphore Sandoz à 1cp½ /j
20/04/99	5 ans	78,8	41	21	1,7	25,7		↗ 1α(OH)D : 5 gttes /j Ca. Sandoz: 1 càs /j Ph. Sandoz: 1 cp¼ /j
07/09/99	5 ans / 6	86,7	23,2		10,1			↘ 1α(OH)D : 3 gttes /j ↘ Ca. Sandoz: 1 càc /j ↗ Ph. Sandoz: 1 cp½ /j (125mg)
18/01/00	5 ans / 10	104,3	28,4	471,5	8,5		Amélioration RX cliché n°1d Echo rénale : ⊥	Arrêter Calcium 1α(OH)D : 3 gttes /j Ph. Sandoz: 1 cp½ /j
03/07/00	6 ans / 4	96	31,9	444,7	8,2	14,7		1α(OH)D : 3 gttes /j Ph. Sandoz: 1 cp½ /j
12/12/00	6 ans / 9	92,5	31,2	478	3,3	22,5	Créatinine: ⊥ RX poignet : bonne ossification Echo rénale : ⊥	Arrêter Ph. Sandoz pendant 1 mois (par indisponibilité)
02/05/01	7 ans / 2	84,7	22,7	517,3	3,1	25		1α(OH)D : 3 gttes /j Phosphoneuros : 1,2 g/j
10/11/01	7 ans / 8	87,8	21,5	506,3	8,8	21		↘ 1α(OH)D ↗ Phosphoneuros : 1,5 g/j





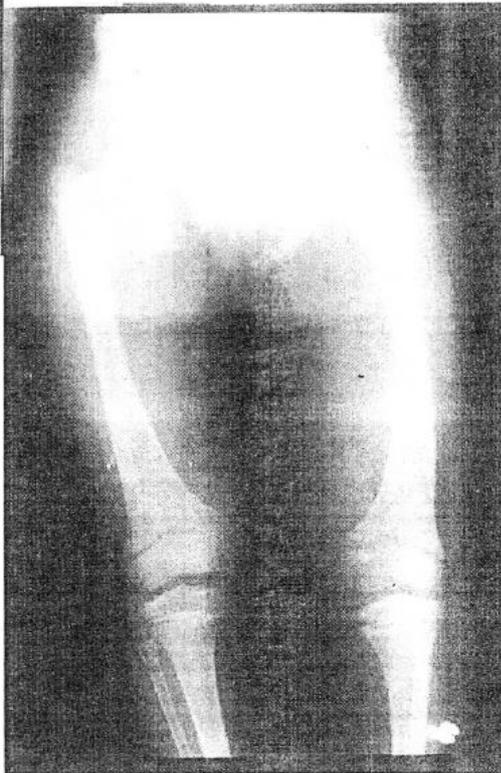
Cliché n° 1a



Cliché n° 1c



Cliché n° 1b



Cliché n° 1d

## **B. Observation N° 2 : N.R. NEE LE 07-09-1993**

### **1- Antécédents personnels:**

- De Poids et taille à la naissance non précisés, mais stagnation pondérale à partir 6 mois.
- Sexe féminin
- Marche acquise à l'âge de 2 ans.
- A reçu la vitamine D (deux doses: à la naissance et à 6 mois).

### **2-Antécédents familiaux:**

- Parents non consanguins.
- R. est la dixième d'une fratrie de 12 tous bien portants.
- Aucun cas similaire dans la famille n'a été rapporté.

### **3- Histoire de la maladie:**

Elle commence à l'âge de 2 ans où l'on constate des déformations des membres inférieurs en parenthèses et un retard staturo-pondéral. La première consultation n'a été faite que 4 ans plus tard. L'enfant est admise au service le 29-12-1999.

### **4- Examen clinique du jour même:**

Retrouve un retard staturo-pondéral avec une taille de 100cm (-3DS) et un poids de 13Kg (-3DS). On note des nouures épiphysaires au niveau des poignets, un genu varum bilatéral, et un chapelet costal.

**Conclusion clinique:**

Enfant de 6 ans qui présente les signes cliniques d'un R.V.R.

**5- Données de l'imagerie:**

- Radiographie des poignets: métaphyses élargies et déformées en cupule avec des spicules latéraux (cliché n° 2a).
- Age osseux: 6 ans pour un âge chronologique de 6 ans et 8 mois.
- Radiographie du thorax: lésions osseuses de rachitisme.
- Echographie rénale normale.

**6- Données de la biologie:**

- Calcémie: 84 mg/l
- Phosphorémie: 17,5 mg/l
- Phosphatases alcalines: 2962 UI/l
- Bilan électrolytique sanguin normal
- Dans les urines :
- Calciurie: 1,2 mg/Kg/24h
- Phosphaturie: 7,6 mg/Kg/24h

**IL** s'agit donc d'un R.V.R.H. Une thérapeutique associant un alpha et phosphore sandoz est débutée à l'âge de 6 ans. L'évolution clinique, biologique, et radiologique était favorable (gain de 5 cm sur la taille en une année).

Voir tableau B.

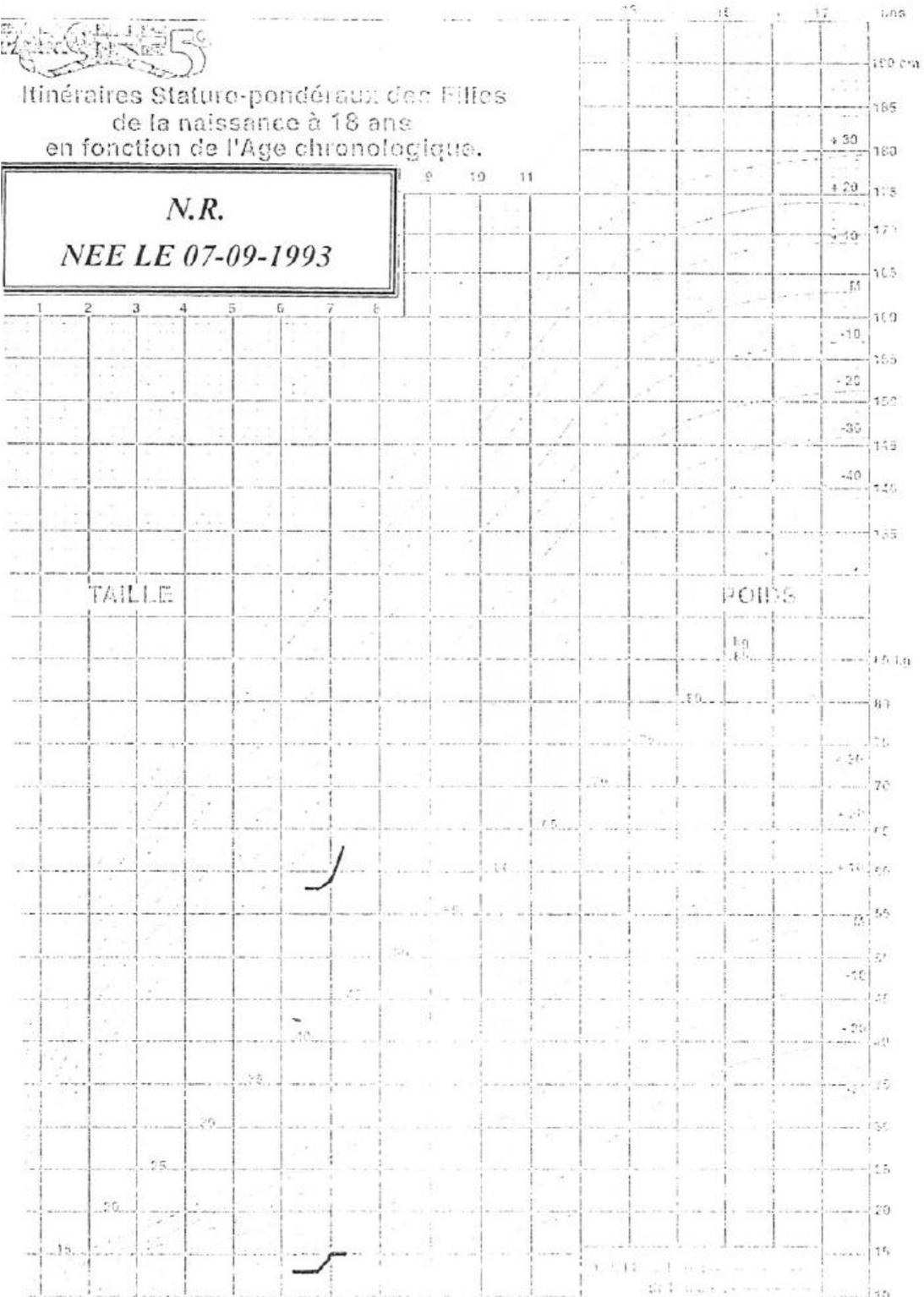
**Tableau B : N.R. NEE LE 07-09-1993**

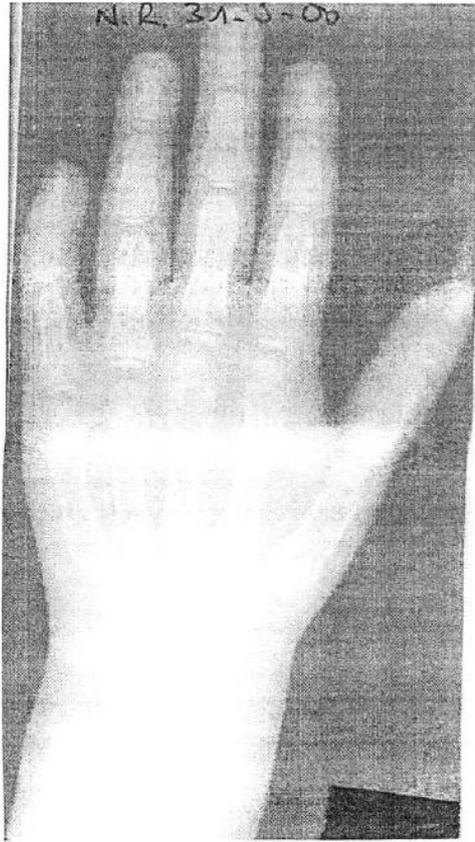
Age	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	P.A. UI/l	Calciurie mg/kg/24h	Phosphaturie mg/kg/24h	Imagerie + bilans	Traitement
6 ans -2 mois	95	23,2	2 962	2,3	7,9	Créat. :4mg/l	Phosphore : 1 cp/j 1α : 5 gouttes /j
6 ans - 3 mois	84	17,5		1,2	7,6		Phosphore: 1cp/j 1α : 5gouttes/j
6 ans-5 mois	88	32	1 090	2	42		Même traitement
6 ans-8 mois	88	34	1 452	2,3	65		
7 ans-1 mois	92	58	1 168	2	13	AO : 6 ans Amélioration radiologique (cliché n°2b)	↓ Phosphore: ¼ cp×3/j ↓ 1 α : 4 gouttes /j
7 ans-4 mois	94	38	1 099	2,4	16	Echographie rénale normale	



Itinéraires Stature-pondéraux des Filles  
de la naissance à 18 ans  
en fonction de l'Age chronologique.

**N.R.**  
**NEE LE 07-09-1993**





Cliché n° 2a



Cliché n° 2b

**c- Observation N° 3 : 1.S. AGÉE DE 8 ANS**

**1- Antécédents personnels:**

- Poids et taille à la naissance inconnus.
- Sexe féminin.
- Prophylaxie anti-rachitique à la vitamine D reçue (à la naissance et à 6 mois).

**2- Antécédents familiaux:**

- Parents non consanguins
- Quatre frères et soeurs tous bien portants, sans cas similaire dans la famille..

**3- Histoire de la maladie:**

A l'âge de 2 ans, S. présente des déformations des membres inférieurs. Aucun traitement n'a été reçu, et la première consultation n'a été faite qu'à l'âge de 8 ans. S. fut alors hospitalisée en PII le 19-04-2000.

**4- Examen clinique du 03-05-2000 :**

- Retard statural avec une taille de 87 cm ( -3DS ).
- Bourrelets épiphysaires des poignets.
- Chapelet costal.
- Jambes arquées dans le sens sagittal: genu varum ( voir photo n° 3a ).

Ces signes cliniques orientent vers un rachitisme vitamino-résistant.

**5- Données de l'imagerie:**

- Radiographie des poignets: irrégularité métaphysaire et élargissement de l'espace épiphyso-métaphysaire (cliché n°3b).
- Déminéralisation osseuse diffuse et angulation des tibias dans le sens sagittal avec épaissement de la corticale (cliché n° 3c).
- Age osseux: entre 5 et 6 ans. Age chronologique: 8 ans.

**6- Données de la biologie:**

- Calcémie: 95 mg/l.
- Phosphorémie : 20 mg/l.
- Phosphatases alcalines: 1841 UI/l.
- Métabolites de la vitamine D: 25(OH)D : 12,6 µg/l (normale: 10-40)  
1,25(OH)<sub>2</sub> D : 5 ng/l (normale: 25-50)
- Réserves alcalines: 23 mEq/l.

Dans les urines:

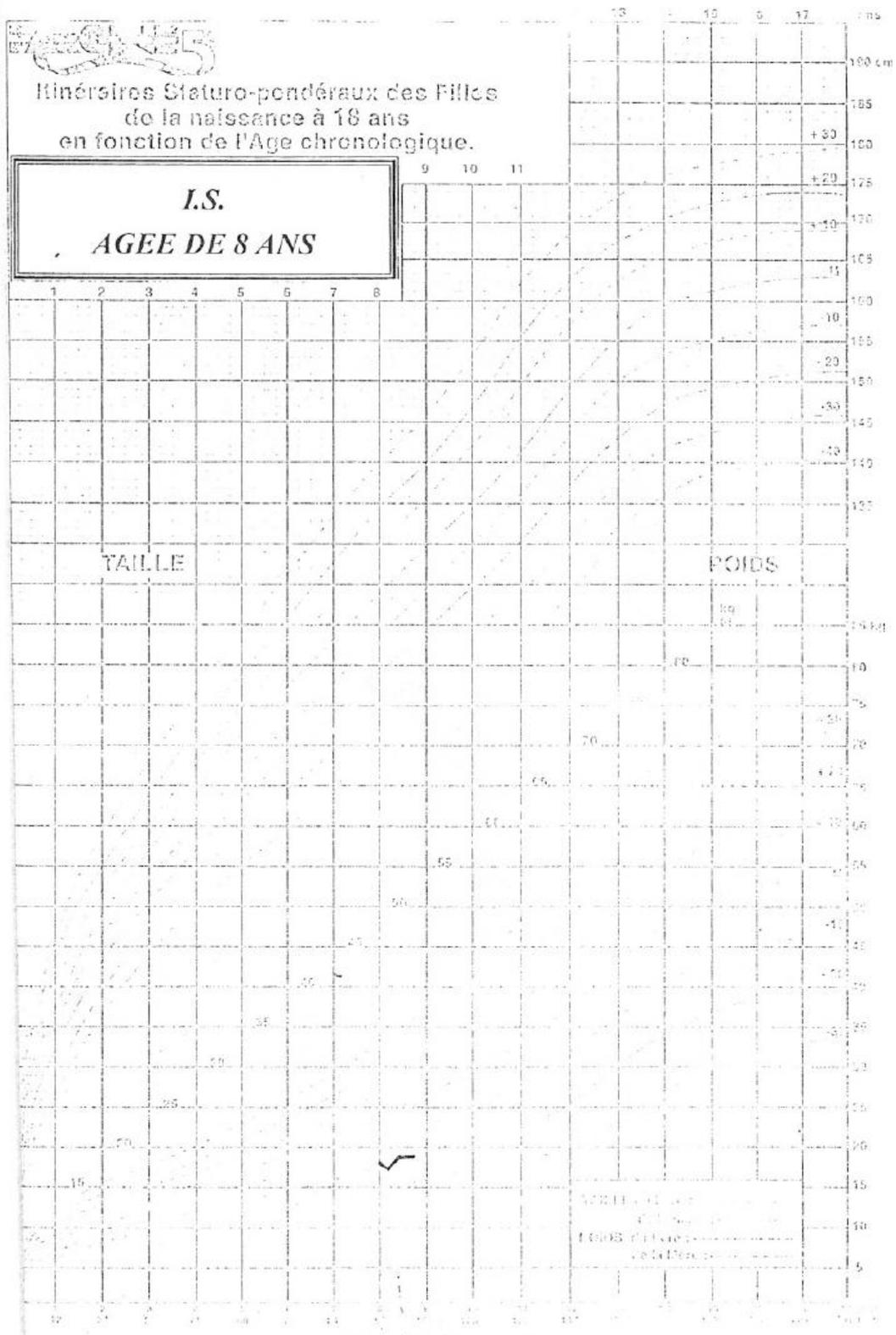
- Calciurie: 1 mg/Kg/24h.
- Phosphaturie: 7 mg/Kg/24h.

On a conclu à un R.V.R.H. et un traitement par un alpha et sels de phosphate a été débuté. On a noté une amélioration radiologique et biologique surtout de la phosphatémie ; cependant, la phosphatasémie est restée élevée, avec une baisse inexplicée de la calcémie.

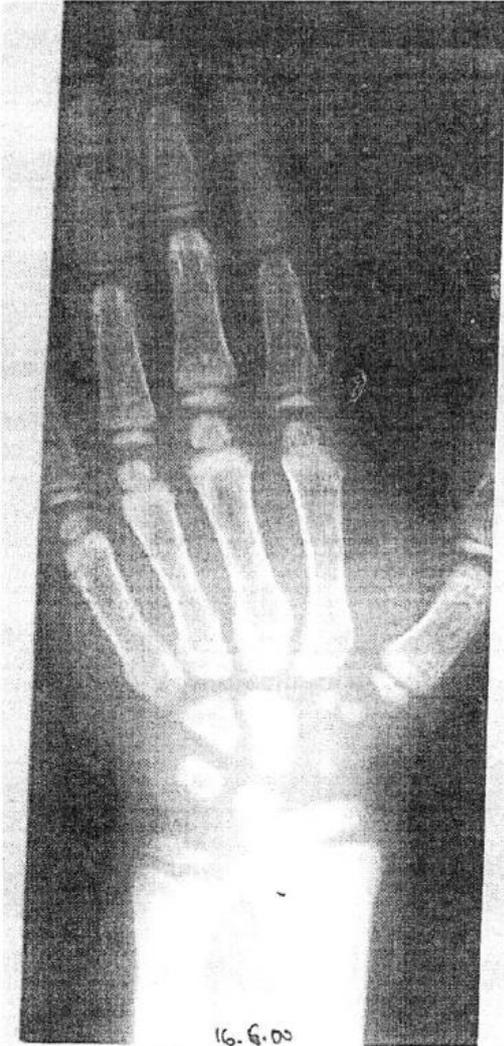
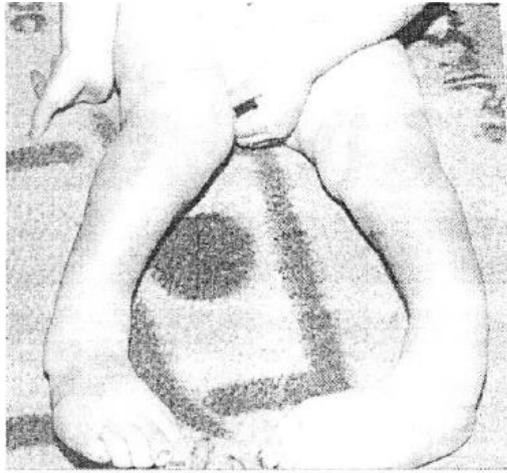
Voir tableau C.

**Tableau C: 1.5. AGE DE 8 ANS**

Date	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	P.A. UI/l	Calciurie mg/kg/24h	Phosphaturie mg/kg/24h	Imagerie + bilans	Traitement
03-02-2000	95,2	25	1715			25(OH)D :12,6 µg/l 1,25(OH) <sub>2</sub> D:5 ng/l	Phosphore :1 cp /j 1α :5 gouttes/j
20-04-2000	95	25	2020	1	7	Créat. normale A.O.:5-6 ans A.C. :8 ans	
21-04-2000	93	22	1841	1,7	3,8		
26-04-2000				1	7,8	Echographie rénale normale	
13-05-2000	84	20		0,9	5,3	A.O. : 6 ans-10 mois A.C. : 8 ans	Phosphore :1 cp/j 1 α :5 gouttes/j
16-06-2000	80,3	27	3077	2	29,4	Début d'ossification	



Cliché n° 3a



Cliché n° 3b



Cliché n° 3c

## **D- Observation N° 4 : E.F. AGE DE 15 ANS**

### **1- Antécédents personnels:**

- Poids et taille à la naissance non déterminés.
- Sexe féminin.
- Prophylaxie anti-rachitique à la vitamine D reçue.
- Ménarche à 14 ans avec cycles menstruels réguliers•

### **2- Antécédents familiaux:**

- Consanguinité parentale de premier degré.
- F. est la cinquième d'une fratrie de 6 tous bien portants.
- Cas similaire chez la cousine.

### **3- Histoire de la maladie:**

Des déformations des membres inférieurs avec des douleurs surtout de la jambe droite sont apparues à l'âge de 5 ans. Un bilan phospho-calcique perturbé a nécessité une hospitalisation en PII 09-07-2001.

### **4- Examen clinique du 10-07-2001 :**

Retard statural avec une taille de 137 cm (-4DS), et pondéral avec un poids de 36kg (-2DS).

On note un front bombé, un chapelet costal, et des nouures épiphysaires au niveau des poignets.

Les membres inférieurs sont déformés en genu valgum.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Il s'agit donc soit d'un rachitisme vitamino-résistant ou d'une maladie osseuse constitutionnelle.

**5- Données de l'imagerie:**

- Déminéralisation osseuse diffuse avec un retard d'ossification.
- Elargissement métaphysaire sur la radiographie des poignets ( cliché n° 4).
- Age osseux: entre 11 et 12 ans pour un âge chronologique de 15 ans

**6- Données biologiques:**

- Calcémie: 85 mg/l.
- Phosphorémie : 20 mg/l.
- Métabolites de la vitamine D : 25(OH)D : 40,6 µg/l  
1,25(OH)<sub>2</sub> D : 34 ng/l
- Ionogramme sanguin normal.
- Dans les urines:
- Calciurie: 2,5 mg/Kg/24h.
- Phosphaturie: 11,2 mg/Kg/24h.

**Conclusion:** Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique. F. a été mise sous un alpha et phosphore sandoz. L'évolution montre une amélioration clinique (gain de 3 cm sur la taille sur une durée de 3 mois), radiologique, et biologique en dehors des taux toujours élevés de la phosphatasémie (la baisse de la phosphatémie est due à une rupture de stock des sels de phosphate).

Voir tableau D.

**Tableau D: E.F. AGEE DE 15 ANS**

Date	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	P.A. UI/l	Calciurie mg/kg/24h	Phosphaturie mg/kg/24h	Imagerie + bilans	Traitement
10-07-2001	83	17	1 094	2,5	11,2	25(OH)D :40,6 µg/l 1,25(OH) <sub>2</sub> D :34 ng/l	
31-07-2001						A.O. : 14 ans A.C. : 15 ans	Phosphore : ½ cp × 4/j Rocaltrol(cap.0,25µg) : 0,75 µg/j
11-09-2001	82	24	1 434	0,69	18		↑ Phosphore à 2 g/j ↑ 1 α à 1 µg/j
05-10-2001	97	21	1 511				Rupture de stock, puis Phosphoneuros : 20 gouttes × 5/j



**Cliché n° 4**

**E- Observation N° 5 : D. FZ. NEE LE 26-10-1999**

**1- Antécédents personnels:**

- Poids à la naissance: 3Kg700g.
- Taille à la naissance non déterminée.
- Sexe féminin.
- Prophylaxie anti-rachitique à la vitamine D reçue à la naissance et à 6 mois.
- Retard d'éruption dentaire

**2- Antécédents familiaux:**

- Parents non consanguins.
- FZ. est la dernière d'une fratrie de trois.
- Existence de cas similaires dans les collatéraux.

**3- Histoire de la maladie:**

A l'âge de 11 mois, FZ. présente des déformations des membres inférieurs, des douleurs articulaires, et un chapelet costal. D'où son hospitalisation en **PII** le 07-10-2000.

**4- Examen clinique du même jour:**

Taille normale à 71 cm, avec un retard pondéral: poids de 6Kg600g (-3DS).

Légère déformation des membres inférieurs en genu varum, des bourrelets épiphysaires au niveau des poignets, et un thorax en entonnoir avec un chapelet costal.

Le reste de l'examen clinique est normal.

**Conclusion clinique:** Ce tableau évoque un rachitisme vitamino-résistant, un rachitisme carenciel commun tardif, ou une maladie osseuse constitutionnelle.

**5- Données de l'imagerie:**

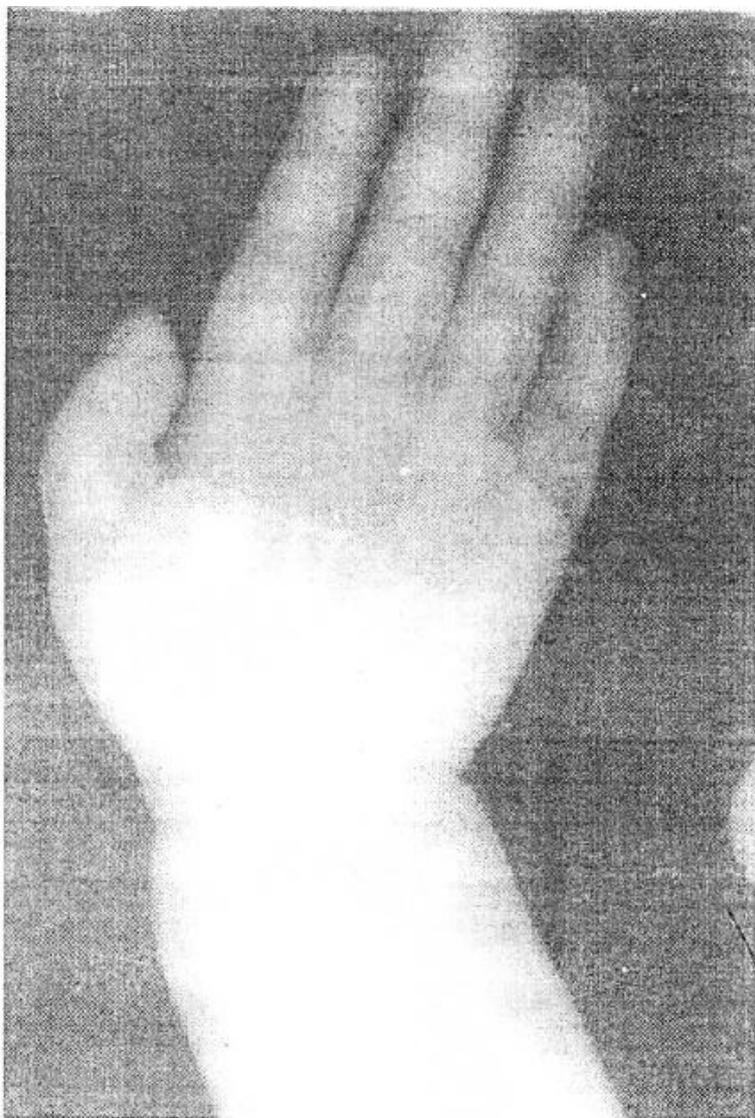
- Radiographie des poignets: aspect frangé des métaphyses avec
- élargissement de l'espace épiphyso-métaphysaire ( cliché n° 5 ).
- Retard d'apparition des noyaux d'ossification.
- Elargissement des arcs antérieurs des côtes.
- Age osseux < 3 mois pour un âge chronologique de 12 mois
- Echographie rénale normale.

**6- Données biologiques:**

- Calcémie: 94 mg/l.
- Phosphorémie: 21 mg/l.
- Phosphatases alcalines: 7130 UI/l.
- Ionogramme sanguin normal.

On a conclu à un rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique, et un traitement par un alpha (0,3 µg/jour) et phosphore sandoz ( cp 750 mg : 1cp/jour en 4 prises) a été institué.

Evolution: perdue de vue.



Cliché n°5

**F- observation n°6 :**

L-N âgée de 5 ans admise pour des déformations des membres inférieurs.

**Antécédents :**

✧ Personnels :

- Grossesse non suivie – accouchement à terme à domicile par voie basse.
- Pas de notion d'évènement pathologique au cours de la grossesse.
- Poids et taille à la naissance non précisés.
- Vaccinée selon le PNI avec prise de vitamine D à la naissance et à 6 mois.
- Développement psychomoteur normal sauf la marche qui n'a lieu qu'à l'âge de 2 ans.

✧ Familiaux :

- Pas de notion de consanguinité des parents.
- Pas de cas similaires dans la famille.
- Dernier d'une fratrie de quatre enfants.

### **Histoire de la maladie**

A l'âge de deux ans, la patiente a présenté des déformations au niveau des membres inférieurs et thoracique mais elle n'a consulté qu'à l'âge de quatre ans où un bilan phosphocalcique fut effectué et fut traitée comme un rachitisme carenciel commun par le sterogyl15 mais sans amélioration d'où son admission au service de pédiatrie IV le 19/09/06 pour prise en charge.

### **Examen clinique :**

A l'admission la patiente est apyrétique, en bon état général et l'examen physique a noté :

Un retard staturo-pondéral et la taille à 86 cm (-4 DS = nanisme) et le poids à 13,00 kg (-3DS).

Des déformations crâniennes ; gros crâne, bosses frontale et occipitale, fontanelle antérieure ouverte.

Des nouures au niveau des poignets et des chevilles et déformation des membres inférieurs en genu valgum.

Un mauvais état dentaire avec chute des dents et caries.

La présence de chapelet costal et déformation de la clavicule droite, pas de râles audibles à l'auscultation, murmure vésiculaire bien perçu.

Un abdomen souple, pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas de masse palpable ni de contact lombaire.

B1 et B2 sont bien perçus, pas de souffle, pouls périphériques présents et symétriques.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité .

## **CONCLUSION :**

Il s'agit d'un enfant âgée de cinq ans sans antécédents personnels et familiaux particuliers correctement supplémentée en vitamine D qui a présenté depuis l'âge de deux ans des signes de rachitisme avec des déformations au niveau du crâne, thorax et membres inférieurs et résistantes à la vitamine D.

La notion de prévention rachitique par la vitamine D et la résistance des déformations au schéma thérapeutique du rachitisme carenciel commun nous font évoquer le problème d'un :

### **Rachitisme vitamino-résistant**

### **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

#### ➤ **Bilan biologique**

##### **1- Bilan phosphocalcique :**

A mis en évidence que :

- *Au niveau du sang*

Une Calcémie normale à 86 mg/l (84 - 110) ;

Une hypophosphorémie à 28 mg/l (40-70)

Phosphatases alcalines à 900UI/l (35 - 130)

Parathormone : à 170 pg/ ml ( 8 – 76 )

- *Au niveau des urines*

Diurèse : 2, 6 ml/ Kg / h (2- 3 ml/ Kg / h )

Calciurie : 2, 3 mg / Kg/ 24 h (< 6 mg/ Kg/24 h); Phosphaturie : 20 mg/Kg/24h (<18 mg/ Kg/24 h) ➔hyperphosphaturie

## **2-Chimie urinaire :**

Labstix : - protéine = 0

- glucose = 0
- GR = 0
- pH=7,

## **3-Autres bilans :**

- Ionogramme sanguin et la fonction rénale sont normaux

### ➤ **Bilan radiologique**

✧ *La radiologie standard :*

- Radiographie du poignet a mis en évidence (Cliché n°6 b):

✧ Un retard de l'âge osseux à 3 ans

✧ Les signes osseux classiques de rachitisme

- Radiographie du crâne : scaphocéphalie avec mauvaise individualisation des sutures coronale et sagittale, exagération des empreintes digitiformes, condensation de la base du crâne .
- Radiographie des membres inférieurs : Genu valgum (Cliché n°6 a) .
- Radiographie du bassin et de la symphyse pubienne : coxa vara, fermeture de l'angle cervico – diaphysaire.
- radiographie du thorax : déminéralisation de l'épiphyse de l'humérus, aspect en bouchon de champagne. ☒

✧ *échographie abdomino – rénale:* normale.

✧ *échographie parathyroïdienne :* normale .



**Cliché n°6 a**



**Cliché n°6 b**

## **CONCLUSION**

En conclusion des données cliniques et paracliniques on retient le diagnostic de rachitisme vitamino- résistant hypophosphatémique

## **TRAITEMENT**

L'enfant est mis sous :

Oligosol phosphore 1 amp x 3/j

Un alpha gel 0,25 µg x 3/ jour

Malheureusement la patiente était perdue de vue

## **G- Observation n ° 7 :**

K.A né le 22/04/07 âgé de 14 mois admis pour retard staturo-pondéral avec polyuro-polidipsie

### **Antécédents :**

#### ✧ *Personnels*

- Issu d'une grossesse suivie menée à 36 SA
- Accouchement par voie basse, poids de naissance : 2500g, cri immédiat et Apgar 10/10
- Allaitement exclusif au sein jusqu'à l'âge de 2 mois puis administration de lait artificiel jusqu'à l'âge de 1 an
- Diversification alimentaire à l'âge de 7 mois
- Vaccination en cours, prise de vitamine D à la naissance et à 6 mois
- Traité pour reflux gastro-oesophagien à l'âge de deux mois
- Développement psychomoteur est normal mais avec un retard de marche.

#### ✧ *Familiaux :*

- Notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré des parents.
- Pas de cas similaires dans la famille ni de décès inexplicé.
- Unique de sa famille.

### **Histoire de la maladie**

Depuis la naissance, le patient a présenté des vomissements alimentaires chroniques, une distension abdominale pour lesquels il a été bilanté et un RGO a été affirmé et traité comme tel. Il a présenté également une polyurie avec non prise du poids et des infections broncho- pulmonaires à répétition et ceci malgré le traitement anti RGO d'où son hospitalisation pour complément de bilan.

### **Examen clinique**

A l'admission la patiente est apyrétique, en bon état général, eupneique et l'examen physique a montré :

Un retard staturo-pondéral et la taille à 67 cm (-4 DS = nanisme), le poids à 7,400 kg (-3DS) et le périmètre crânien à 43 cm (- 2 DS)

La présence d'un genu varum à l'inspection.

Une incurvation diaphysaire des os des MI.

Des bourrelets épiphysaires au niveau des poignets.

Un aplatissement des os occipitaux et bosses frontales.

Pas de déformation thoracique.

La présence de chapelet costal à la palpation.

Pas de râles à l'auscultation et les murmures vésiculaires bien perçus.

Abdomen augmenté de taille, pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie.

Pas de contact lombaire.

B1 et B2 bien perçus, absence de souffle.

Pouls périphériques présents bilatéraux et symétriques.

Des aires ganglionnaires libres.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

## **CONCLUSION**

IL s'agit d'un nourrisson âgé de 14 mois, ayant comme antécédent une consanguinité de 1<sup>er</sup> degré et ayant reçu les doses préventives de vitamine D. Il a présenté depuis un tableau de RGO, des infections broncho-pulmonaires à répétition et retard staturo-pondéral malgré un traitement anti-RGO et chez qui l'examen clinique montre des déformations osseuses et des bourrelets épiphysaires avec polyuro-polydipsie.

L'apparition des déformations osseuses avec des bourrelets épiphysaires, chapelet costal, pneumopathies à répétition malgré la prévention du rachitisme carenciel commun par la vitamine D, la notion de la **polyuro-polydipsie** nous font évoquer le problème d'un :

### **Rachitisme vitamino-résistant**

## **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### ➤ **Bilan biologique**

#### **1- bilan phosphocalcique :**

A mis en évidence que :

- *Au niveau du sang*
  - Une calcémie normale à 89 mg/l (84 - 110),
  - Une Hypophosphorémie à 20mg/l (40–70),
  - Phosphatases alcalines : 700 UI/l (35 - 130)
  - La parathormone: 45pg/ml ( 8 – 76 )

- *Au niveau des urines*
  - Diurèse : **9,6 ml/Kg/h** → polyurie
  - Calciurie : **10,5 mg/ Kg/24 h** → hypercalciurie
  - Phosphaturie : **54mg/kg /24h** → hyperphosphaturie

## 2- Ionogramme sanguin : a objectivé une

- ✧ Hyponatrémie = **115 mmol/l**
- ✧ Hypokaliémie = **1.7 mmol/l**
- ✧ Acidose avec réserve alcaline = **12 mmol/l**
- ✧ Glycémie = **0,97 g/l**
- ✧ Fonction rénale **normale**
- ✧ **La NFS a mis en évidence** une anémie(Hb= 10,4 g/dl) hypochrome(CCMH = 30) microcytaire (VGM = 71) avec
- ✧ ferritine = **4,41 ng/ml** → basse
- ✧ Bilan **hépatique normal** : transaminases, bilirubines et alpha foeto-protéine sont normales

## 3- Chimie urinaire

- Protéinurie : **86 mg/Kg/24h** (65 – 80 ),
- Natriurie : 49,5 mmol/24h (50 à 300 mmol / 24 h ) kaliurie :40,9 mmol/l (40 à 100 mmol / 24 h )
- Glycosurie +
- pH = 8
- Densité urinaire < **1000**

➤ **Le bilan radiologique**

✧ *La radiologie standard*

- Radiographie (Rx) poignet : signes osseux classiques de rachitisme (Cliché n°7a)
- Rx du thorax : Aplatissement des côtes, nodosités de la jonction chondro-costale, élargissement des espaces inter- costaux
- Rx du crâne : exagération des empreintes digitiformes, condensation de la base du crâne
- ASP : Présence des haustrations coliques en faveur de la constipation Déminéralisation diffuse en particulier des têtes des deux fémurs

✧ *Echographie rénale* : pas de néphrocalcinose



**Cliché n°7a**

**CONCLUSION :**

Devant la présence des données suivantes :

Calcémie normale avec hypercalciurie, hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, protéinurie, défaut de concentration urinaire, acidose tubulaire, glycosurie avec glycémie normale, hyponatrémie, hypokaliémie et ferritinémie basse ainsi que le sexe masculin et l'âge d'apparition de la maladie ont fait suspecter un **rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X**.

Nous avons pu écarter en l'absence :

- De signes oculaires une cystinose .
- D'atteinte hépatique clinique et biologique : une tyrosinémie de type 1
- D'un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire : une Galactosémie congénitale, une Intolérance héréditaire au fructose
- de lithiases et /ou de néphrocalcinose : une oxalose
- de signes oculaires et cérébraux : un syndrome de Lowe
- de signes hépatiques et l'âge précoce des symptômes: une maladie de Wilson
- d'hypoglycémie et de signes hépatiques : une Glycogénose de type 1
- La prise de toxiques : une intoxication aux métaux lourds

## **TRAITEMENT**

L'enfant est traité par :

Oligosolphosphore 1 amp x 2/j

Un alpha 0,25 µg/j

hydrochlorothyazide (esidrex 25) ¼ x 2 cp/j,

Indométacine (di indo 25) ¼ cp/j

Bicarbonates de sodium : 2 càc/1/24h

Maltofer 1 c m x 2/j

## **EVOLUTION**

✧ Après 2 mois (07/10/08) le patient est toujours polyurique avec D = 9,4 cc/kg/h, un poids de 7500g.

Le contrôle biologique a objectivé :

Toujours une hypophosphorémie à 19 mg/l , avec calcémie normale à 88 mg/l, une normalisation des bicarbonates à 20,5 mmol/l, et une surélévation des PAL 1959 UI/l en signalant que le patient eu son traitement.

On lui a fait venir un alpha gouttes et phosphoneuros ainsi on a adapté le traitement:

Hydrochlorothyazide (esidrex 25) à ½ cpx2/j.

Indométacine (di indo 25) ¼ cpx2/j.

Un alpha gouttes 5 gttes x 2/j.

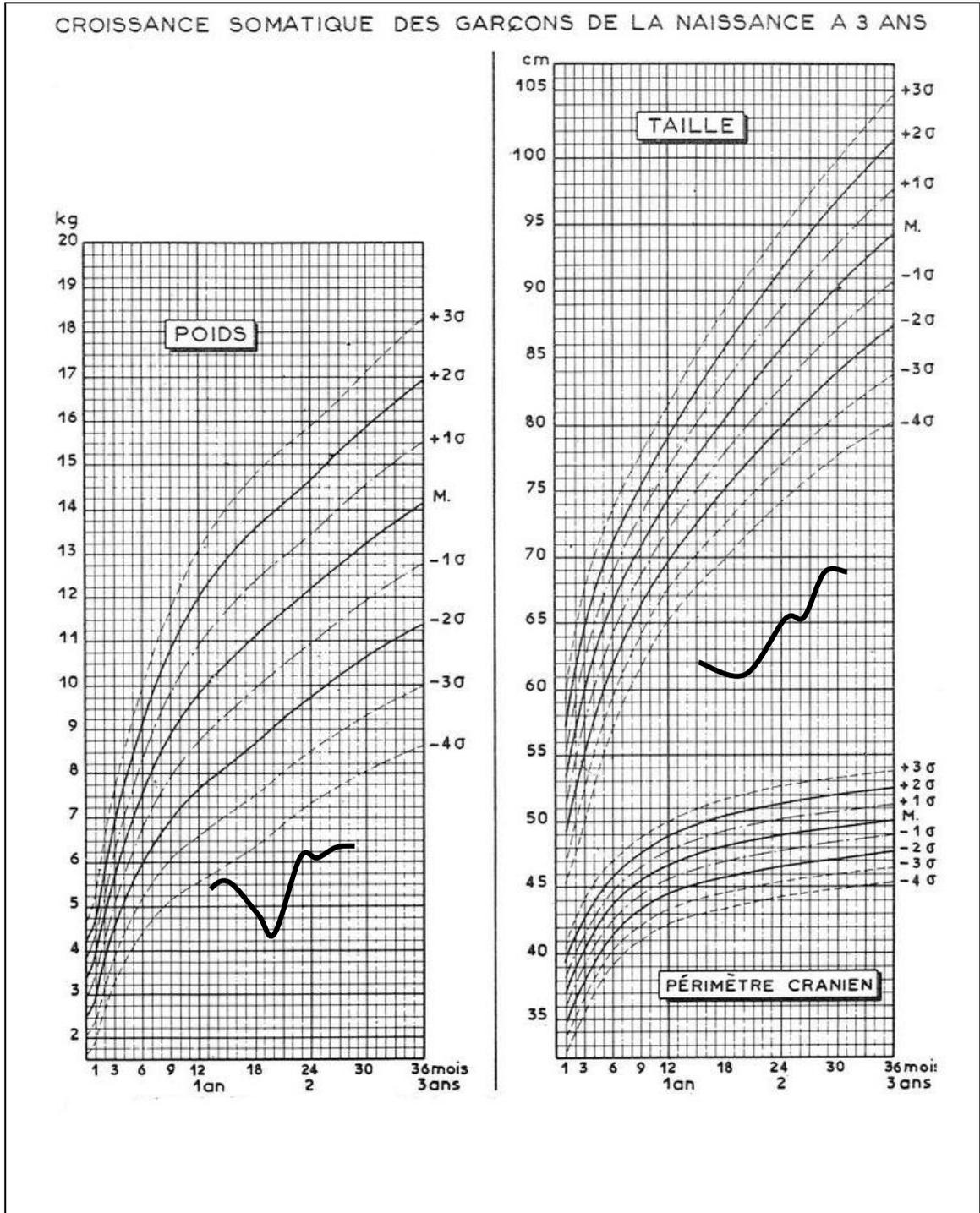
Phosphoneuros 75 gttes x 2/j.

✧ Après 3 mois d'évolution (31/01/09) le patient a été admis dans un tableau de gastroentérite avec aggravation de sa déshydratation et broncho-pneumopathie dyspnéisante fébrile et une perte de poids (P=6 kg900) périmètre crânien 42 cm.

Avec une hypophosphorémie sévère à 13 mg/l, hyperphosphaturie:26 mg/Kg/24h, une diminution de la calciurie :4,6mg/Kg/24h, une acidose profonde avec hyponatrémie et hypokaliémie, une aggravation de son anémie avec Hb = 6,9 g/dl hypochrome microcytaire et la CRP est positive.

Le patient a reçu une:

- hyperhydratation avec alcalinisation.
  - transfusion 110 cc de culots globulaires phénotypés.
  - antibiothérapie à base de C3G (triaxon) 300 mg/24h et aminosides. (gentalline) 20 mg/ 24h
  - En plus de son traitement habituel et les antipyrétiques
- ✧ Le contrôle du 16/09/09 a mis en évidence que le patient est en bon état général ayant acquis la marche avec un bon état d'hydratation moins polyurique P= 8,200 Kg T=73 cm Ph=30 Ca=98 PAL= NA=133 K=3,9 et la fonction rénale est normale



Courbe n°1 : Evolution de la croissance staturo- pondérale sur une durée inférieure à 3 ans

## H-Observation N°8 :

O. Y âgé de 2 ans et ½ admis pour retard staturo-pondéral

### Antécédents :

✧ *Personnels :*

- Issu d'une grossesse suivie
- Accouchement par césarienne pour bassin chirurgical avec un poids de naissance de 3000g, cri immédiat, pas de souffrance néonatale
- Allaitement maternel pendant une durée de 1 an et ½, allaitement artificiel débuté à l'âge de 8 mois
- diversification alimentaire à l'âge de 6 mois
- Vaccination selon le PNI, **vitamine D reçue à la naissance et à 6 mois**
- Hospitalisé à l'âge de 9 mois le 17/07/07 aux Urgences chirurgicales pédiatriques pour constipation chronique ; manométrie rectale faite : pas de maladie e HIRSHPRUNG ; biopsie jéjunale montre une discrète jéjunite interstitielle sans atrophie villositaire
- Notion de broncho-pneumopathies à répétition
- Développement psychomoteur normal, position assise à 9 mois, sauf que le patient ne tient pas debout, ne marche pas

✧ *Antécédents familiaux :*

- Notion de consanguinité de 2ème degré - Pas de cas similaire dans la famille
- Unique de sa famille

### **Histoire de la maladie**

A l'âge de 20 mois, la mère a constaté un retard staturo-pondéral et moteur ce qui a motivé une consultation au centre de santé où un bilan a été demandé

Au décours de cela l'enfant fut mis sous traitement pour rachitisme carenciel commun à base de vitamine D à dose de 600 000 UI per os (19/03/07) et l'enfant fut adressé à notre formation pour prise en charge le 26/ 03/07

### **Examen clinique**

A l'admission la patiente est apyrétique, en bon état général, eupneique au repos, et l'examen physique a mis en évidence :

Un retard staturo-pondéral et la taille à 70 cm (-4 DS = nanisme) et le poids à 8,600 kg (-3DS)

Des nouures épiphysaires au niveau des deux poignets, présence de chapelet costal

Pas de craniotabès, pas de déformations des membres inférieurs

Pas de déformation thoracique visible, pas de râles à l'auscultation, murmures vésiculaires bien perçus

Un abdomen distendu, tympanisme à la percussion, pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie

Pas de contact lombaire.

B1 et B2 bien perçus, pas de souffle.

Des pouls périphériques présents et symétriques.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

## **CONCLUSION**

Il s'agit d'un enfant de 2 ans et ½, consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré et ayant comme antécédent une hospitalisation pour constipation chronique, présentant un tableau clinique de rachitisme malgré la prise de la vitamine D. En outre le patient présente des broncho-pneumopathies à répétition, un retard de la marche et un retard staturo-pondéral et la notion de la **polyuro- polydipsie**.

Ce tableau nous fait évoquer le diagnostic de :

### **Rachitisme vitamino-résistant**

## **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### ➤ **Bilan biologique :**

#### **1- Bilan phosphocalcique:**

A mis en évidence que :

- *Au niveau du sang*

Une calcémie normale à 99 mg/l (84 - 110)

Une hypophosphorémie à **17 mg/l** (40 –70)

Phosphatases alcalines à 1433 UI/l (35 - 130 )

Parathormone : 17 pg/ml ( 15 – 65 pg/ml)

Dosage vitamine D: 25 Hydroxy vitamine D 80 ug/l (20 -60 ug/l)

- *Au niveau des urines*

Diurèse 4,84 ml/kg/h → **polyurie**

Calciurie 25 mg/kg/24 h → **Hypercalciurie**

Phosphaturie 34 mg/Kg/24h → **Hyperphosphaturie**

## **2- Chimie urinaire**

Protéinurie : 45 mg/Kg/24h

Glycosurie ++

pH = 6

Densité urinaire **1025**

**3 -Chromatographie des acides aminés** (06/12/07) objectivant un profil normal de ces derniers dans le sang (7/12/07) et une nette augmentation globale des acides aminés dans les urines;

## **4 - Autres bilans :**

✧ natrémie = **137 mmol/l**

✧ kaliémie = **4,1 mmol/l**

✧ **Acidose** avec réserve alcaline = **16 mmol/l**

✧ Glycémie = **0,90 g/l**

✧ Fonction rénale **normale**

✧ **NFS : normale**

✧ fer sérique = 900 µg/l normal

✧ Bilan hépatique : transaminases, bilirubines et alpha foeto-protéine sont normales

➤ **Bilan radiologique**

✧ **La radiologie standard**

La radiographie standard a mis évidence au niveau :

- Du poignet : les signes classiques de rachitisme carenciel commun et un retard de l'âge osseux à 1 an 3 mois (Cliché n°8 b)
- Du bras : signes de rachitisme carenciel commun
- Du poumon : poumon rachitique
- Des membres inférieurs : un genu valgum (Cliché n°8 a)
- ✧ **Echographie abdominale** : normale, en particulier pas d'anomalies rénales



**Cliché n°8 a**



**Cliché n°8 b**

Devant la présence des données suivantes :

Polyurie avec constipation, calcémie normale, hypercalciurie, hypophosphatémie, hyperphosphaturie, protéinurie, acidose tubulaire, glycosurie avec glycémie normale et une aminoacidurie ainsi que le sexe masculin et l'âge d'apparition de la maladie ont fait suspecter un **rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X**.

### **TRAITEMENT**

Le patient est mis sous phosphoneuros gouttes 30gttes 2x/j et un alpha 5 gttes/j.

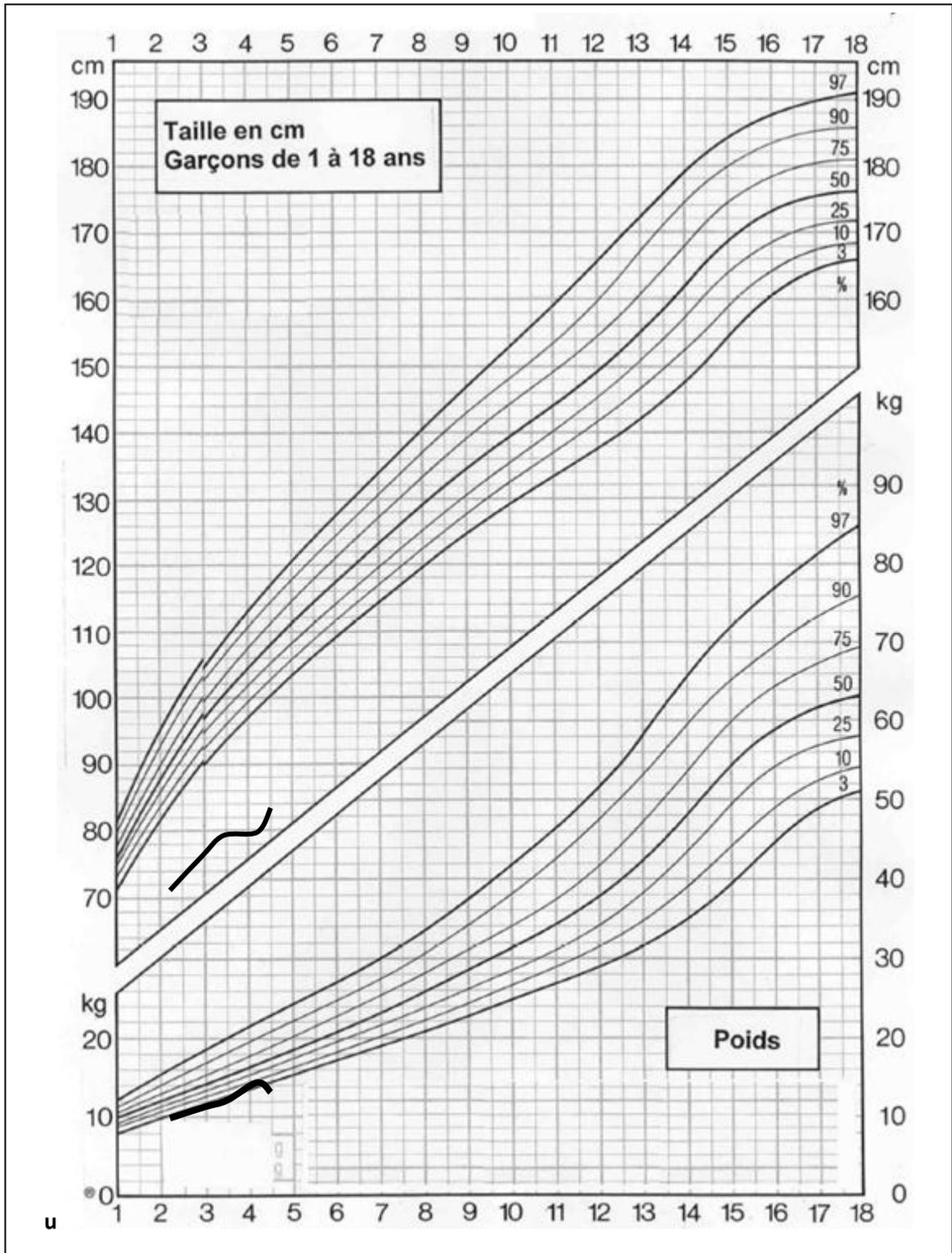
### **EVOLUTION**

Après 8 mois (12 /2007) d'évolution le patient a : un Pds =10 Kg et T=75 cm, est toujours polyurique avec une diurèse 4,2 cc/kg/h et une phosphorémie à 38 mg/l, calcémie à 95 mg/l, une diminution des PAL à 760 UI/l.

Le patient a continué le phosphoneuros gouttes 30 gttes x 2/j et un alpha 5 gttes/j et on a associé hydrochlorothiazide (esidrex) 25 mg ¼ cp 2x/j et indométacine 25 mg ¼ cp x 2/j.

Les contrôles cliniques et biologiques faits tous les 6 mois ont montré une amélioration du retard staturo- pondéral, une diminution de la polyurie, stabilisation de la phosphatémie entre 24 et 38 mEq/l , réserve alcaline entre 18 et 21 mEq/l.

Ces résultats seraient expliqués par les interruptions de phosphoneuros et la non compliance au traitement.



Courbe n°2 : Evolution de la croissance staturo-pondérale

## **I-Observation N°9 :**

E. S âgé de 20 mois admis pour des déformations des membres inférieurs.

### **Antécédents :**

#### ✧ *Personnels :*

- Issu d'une grossesse suivie menée à terme
- Accouchement médicalisé par voie basse
- Cri immédiat, pas de cyanose à la naissance, poids de naissance = 3500 g
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 7 mois, puis la diversification alimentaire
- Vaccination en cours selon le PNI avec **prise de vitamine D à la naissance et à 6 mois**
- Développement psychomoteur normal avec un retard de la marche

#### ✧ *Familiaux :*

- Pas de notion de consanguinité parentale
- Deux frères décédés à l'âge de 18 mois et un frère décédé à la naissance mais dont les causes restent inconnues
- Pas de cas similaires dans la famille
- C'est le dernier d'une fratrie de sept enfants

### **Histoire de la maladie**

Le début de la maladie remonte à 1 an par la constatation par les parents d'une distension abdominale importante puis des déformations touchant surtout les membres inférieurs avec impossibilité de tenir la position debout avec constipation et polyurie. De ce fait un bilan a été et le patient a reçu un traitement curatif de rachitisme carenciel commun (sterogyl , calcium,). Après trois mois ce traitement est resté sans résultat ainsi il a été admis pour complément d'exploration.

### **Examen clinique**

A l'admission le patient était en bon état général, eupneique au repos, et l'examen physique a objectivé :

T° : 37 °C

Un retard staturo-pondéral et la taille à 70 cm (-4 DS = nanisme) et le poids à 7,00 kg (-3DS), périmètre crânien : 43 cm (-3 DS).

Une distension abdominale avec hépatomégalie sans splénomégalie, ni de contact lombaire.

La présence de déformation au niveau du poignet gauche (en dos de fourchette) et déviation de l'axe coude - poignet droit au niveau du membre supérieur.

L'examen des membres inférieurs montre un genu valgum bilatéral

Une asymétrie crânienne.

L'examen thoracique : un chapelet costal avec des râles ronflants à l'auscultation.

B1 et B2 bien perçus, pas de souffle.

Des pouls périphériques présents bilatéraux et symétriques.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

## **CONCLUSION**

Il s'agit d'un nourrisson âgé de 20 mois avec comme antécédent trois décès dans la fratrie, prise prophylactique de vitamine D et un bon développement psychomoteur.

A partir de l'âge de 1 an, où il a présenté un tableau clinique de rachitisme résistant au traitement curatif de rachitisme carenciel commun avec polyurie et constipation

La prise préventive de vitamine D et la persistance des déformations malgré le traitement curatif du rachitisme carenciel commun nous font évoquer le problème d'un :

### **Rachitisme vitamino-résistant**

## **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### ➤ **Bilan biologique**

#### **1-Bilan phosphocalcique:**

A mis en évidence que :

- *Au niveau du sang*

Une hypophosphorémie à 13 mg/l

Une calcémie normale à 85 mg/l

Phosphatases alcalines à 703 UI/l

- *Au niveau des urines*

Diurèse 23 ml/Kg/h → polyurie

Calciurie 26 mg/Kg/24 h → hypercalciurie

phosphaturie 71 mg /Kg/24h → hyperphosphaturie

## **2 – chromatographie des AA urinaires et sanguins**

- **Taux sanguin élevé de tyrosine**(342 micromol/L v.n. 44–114) **et de méthionine** (162  $\mu$ mol/L n.v. 15–54).
- **AA urinaires :un taux élevé de succinylacétone** (73 mM/M de créatinine v.n. traces) **et des dérivés de phényl** .

## **3- bilan hépatique :**

- ASAT 255 UI/L (10 - 40) ;
- ALAT 128 UI/L ( 8 - 40 )
- Gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ GT)193 UI/L (v.n 30-40 UI/L)
- Alpha foeto proteines = 4000 UI/mL (n.v. 2–12)
- sérologies des hépatites virales B et C : négatives

## **4- Bilan lipidique**

- cholestérol total 1,02 g/l (1,5 - 2)
  - HDL cholestérol 0,10 g/l (0,40 – 0,60) ;
  - LDL cholestérol 0,54 g/l( 0,7 – 1,60) ;
- triglycérides 2,13 g/l (0,35 – 1,60)

## **5-Ionogramme sanguin**

- **Hyponatrémie = 128 mmol/l**
- **Hypokaliémie = 2,5 mmol/l**
- **RA = 12 mmol/l → Acidose**
- **Glycémie = 0,83 g/l**
- **Fonction rénale normale**

**6- Hémogramme :** a montré une anémie Hb 10,6 g/dl ( 14 -18 ), hypochrome CCMH 33 g/dl (33 – 37) ,microcytaire VGM 70,3 fL (80 – 94 )

➤ **Bilan radiologique**

✧ *La radiologie standard*

- Radiographie du thorax :
  - Déminéralisation osseuse importante,
  - Pas de foyers pleuro – parenchymateux visibles
- Radiographie du poignet (Cliché n°9 b) montre:
  - Un retard d'âge osseux entre 6 et 9 mois selon l'atlas de GREMLISH
  - signes classiques osseux de rachitisme et une double fracture pathologique en bois vert sur cubitus et radius
- Radiographie des genoux : Genu valgum (Cliché n°9 a)
- Radiographie du crâne : mauvaise individualisation des sutures coronale et sagittale, exagération des empreintes digitiformes, condensation de la base du crâne
- ASP : Présence des haustrations coliques en faveur de la constipation Déminéralisation diffuse en particulier des têtes des deux fémurs

✧ *Echographie abdominale :*

Foie atrophique rétracté d'échostructure hétérogène avec présence de multiples plages hyperéchogènes par endroit nodulaires

gros reins hyperéchogènes, mal différenciés avec turgescence des pyramides de Malpighi mais sans dilatation des cavités excrétrices

Devant l'aspect du foie une IRM est demandée

✧ *échographie cervicale :* normale



**Cliché n°9 a**



**Cliché n°9 b**

## **CONCLUSION**

Tous ces résultats on permet de conclure à un rachitisme vitamino- résistant hypophosphatémique survenant dans le cadre d'une tyrosinémie de type 1 du fait de l'augmentation des transaminases et atteinte hépatique nodulaire à l'échographie

Devant la présence des données suivantes :

Polyurie ,calcémie normale avec hypercalciurie, hypophosphatémie avec hyperphosphaturie,protéinurie,hyponatrémie,hypokaliémie et ainsi que l'âge d'apparition de la maladie et la notion de décès de collatéraux en bas âge associé à l'augmentation des transaminases et atteinte hépatique nodulaire à l'échographie ont fait suspecter un syndrome de Fanconi secondaire à une tyrosinémie de type 1

**TRAITEMENT** : sortie le 09/05/ 09

Un alpha 2 caps/ j

Oligophosphore 1 amp 3 x/j

(vitamine K,E,A) IHCl

Calcium

Régime pauvre en phénylalanine et tyrosine

Discuter l'éventualité d'un TTT 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzyl)-1,3 cyclohexanedione (NTBC).

Malheureusement le patient était perdue de vue

**J -Observation N°10**

J R né le 28/ 11/92 admis à l'âge de 4 ans pour RSP

**Antécédents :**

✧ *Personnels :*

- Issu d'une grossesse suivie .
- Accouchement médicalisé, poids de naissance = 3800 g.
- Allaitement au sein jusqu'à 18 mois, avec la diversification alimentaire à partir de l'âge de 4 mois.
- Vaccination selon le PNI et **prise de vitamine D à la naissance et à 6 mois**
- A l'âge de 3 ans, l'enfant a développé une convulsion pour lequel il a eu un traitement à base de phénobarbital pendant 3 mois? et arrêté en Mai 1996 après une évolution favorable.
- Le patient était suivi pour asthme.

✧ *Antécédents familiaux :*

- Cinquième d'une fratrie de six enfants.
- Sœur décédée à l'âge de 6 ans dont l'étiologie est non précisée.

### **Histoire de la maladie**

Le début de la maladie remonte à l'âge de 18 mois par un retard de la marche ce qui a motivé de multiples consultations à l'hôpital de Marrakech. En plus du retard staturo-pondéral, le patient est mis sous régime sans gluten d'épreuve mais sans amélioration, ainsi le malade a été adressé au service pour prise en charge le 19/02/97.

### **EXAMEN CLINIQUE**

A l'admission la patiente est apyrétique, en assez bon état général, eupneique au repos, et l'examen physique a montré :

Un retard staturo-pondéral et la taille à 72 cm (-4 DS = nanisme), le poids à 9,00 kg (-3DS) et le périmètre crânien à 52 cm (+2 DS).

Un mauvais état dentaire avec chute des dents et des caries.

Des bourrelets épiphysaires au niveau des chevilles et des poignets, des déformations des membres inférieurs : jambes arquées en « X » une cyphose dorsale, une hypotonie musculaire au niveau des deux membres, pas d'amyotrophie. Toutes ces anomalies locomotrices ont rendu la marche difficile.

Une déformation du thorax en entonnoir, un chapelet costal (nodosités chondro- costales palpables) L'examen cardiaque, avec les bruits B1 et B2 bien perçus, systole et diastole libres et pleuro-pulmonaire normal avec des vibrations vocales bien transmises, murmures vésiculaires bien perçus.

Un abdomen distendu pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie Pas de masse palpable, ni de contact lombaire.

Des aires ganglionnaires libres.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

## **CONCLUSION**

Patient âgé de 4 ans, il a reçu correctement la prévention du rachitisme et ayant comme antécédents une convulsion à l'âge de 3 ans mis sous Gardénaï pendant 3 mois et une sœur décédée à l'âge de 6 ans. Il est suivi à Marrakech pour retard, de la marche et staturo – pondéral et mis sous régime sans gluten d'épreuve sans amélioration. À l'examen le patient présente un tableau grave de rachitisme.

La survenue d'un tableau grave du rachitisme malgré sa prévention par la vitamine D nous font évoquer le problème d'un :

### **Rachitisme vitamino-résistant**

#### **➤ Bilan biologique**

##### **1 -Bilan phosphocalcique:**

A mis en évidence que :

- *Au niveau du sang*

Calcémie normale à 80 mg/l

Hypophosphorémie à **19 mg/l**

Phosphatases alcalines à **4645 UI/ l**

- *Au niveau des urines*

Diurèse : **3 ml/kg/h → polyurie**

Calciurie 2,8 mg/Kg/24 h

Phosphaturie **43 mg/kg/24h → hyperphosphaturie**

## **2-Chimie urinaire :**

Protéinurie de 24 h : 26 mg / Kg /j

Labstix : - albumine = ++

- pH= 7,5

- sucre = 0

## **3-Chromatographie des acides aminés : profil normal**

## **4- Autres bilans :**

Ionogrammes sanguin et la fonction rénale sont normaux **Acidose avec**  
réserve alcaline = **10 mmol/l**

### ➤ **Bilan radiologique**

#### ✧ *La radiologie standard*

- Radiographie du poignet (Cliché n°10 b):
  - Un retard d'âge osseux à un 1 an et 3 mois
  - Des signes classiques de rachitisme
- Radiographie du thorax : poumon rachitique
- Radiographie des MI (Cliché n°10 a et 10 c): genu valgum et déformation axiales des tibias et péronés.

#### ✧ *Echographie abdominale et rénale :*

A objectivée une néphrocalcinose bilatérale



**Cliché n°10 a**



**Cliché n°10 b**



**Cliché n°10 c**

## **CONCLUSION**

Devant la présence des données suivantes :

Hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, albuminurie, acidose tubulaire, polyurie, ainsi que le sexe masculin et l'âge d'apparition de la maladie ont fait suspecter un rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X.

## **TRAITEMENT**

Le malade est mis sous :

Bicarbonate de sodium à 4 mEq/ Kg/j

Un alpha 5 gttes/j

Oligosol phosphore 2 amp x2/j

## **EVOLUTION**

Le patient est suivi régulièrement en consultation tous les 4 mois avec une surveillance :

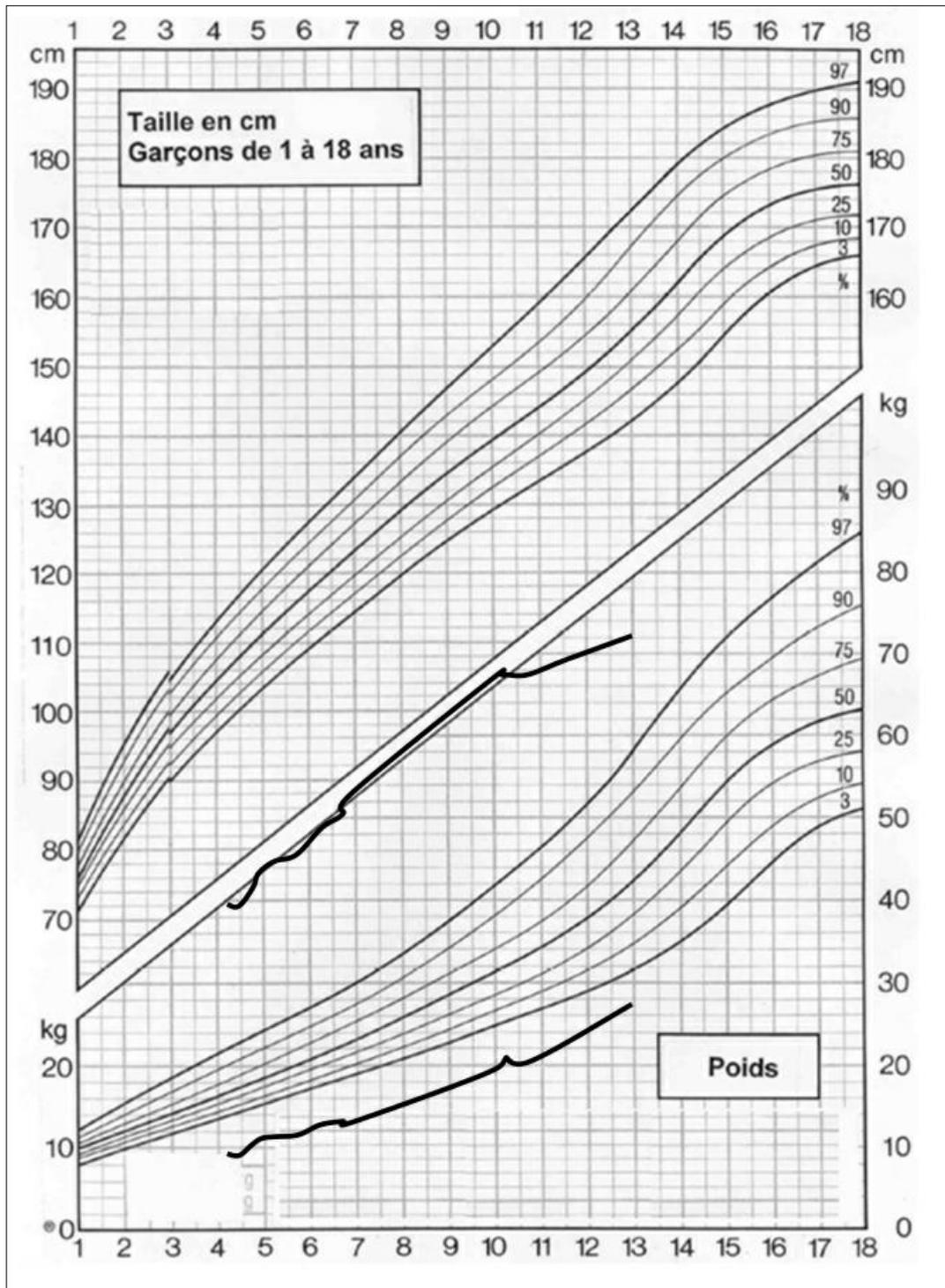
- De la croissance staturo-pondérale qui a mis en évidence une vitesse de croissance lente et le patient a gardé un nanisme avec des déformations importantes des membres inférieurs
- Paraclinique avec une instabilité du bilan phosphocalcique surtout du fait de la non disponibilité du phosphore dans notre pays

Une correction chirurgicale de son genu valgum (bilatérale au niveau des deux genoux) a eu lieu en 2000 et du fait des interruptions du traitement, le patient a été repris en 2003.

En 2007 le patient a accusé des coliques néphrétiques ainsi l'examen cytobactériologique des urines a confirmé une pyélonéphrite pour laquelle il a reçu un traitement à base d'aminosides et céphalosporines troisième génération et l'échographie a objectivé des microlithiases

En 2008 , le RHP du patient s'est compliqué d'une fracture pathologique du fémur gauche qui a été traitée chirurgicalement

Malheureusement le patient est décédé dans un état de choc septique non expliqué en 2008 au CHU de Marrakech.



Courbe n°2 : Evolution de la croissance staturo-pondérale

**Tableau E : Tableau Récapitulatif des 5 derniers cas de notre étude**

N° Observation	AGE	SEXE	ATCD	P	Ca	PAL	RA	Rx	Chimie urinaire	TTT	Evolution
6	5 ans	F	Prise prophylactique vit D	↓	Normal	↑	-	Retard âge osseux Genu valgum Pas de néphrocalcinose	↑ Pu	Oligosol 1 alpha	Perdue de vue
7	14 mois	M	Notion de consanguinité de 1 <sup>er</sup> degré Prise prophylactique vit D	↓	Normal	↑	↓	Signes rachitisme Pas de néphrocalcinose	↑ Pu ↑ Cau ↑ D ↑ G ↑ Pru	Oligosol 1 alpha Bicarbonates Na Hydrochlorothiazide indométacine	Patient marche Bilans perturbés
8	2 ans et 1/2	M	Consanguinité de 2 <sup>ème</sup> degré BPN à répétition	↓	Normal	↑	↓	Retard âge osseux Genu valgum Pas de néphrocalcinose	↑ Pu ↑ Cau ↑ D ↑ G ↑ Pru ↑ AAu	Oligosol 1 alpha Hydrochlorothiazide indométacine	Amélioration du RSP Stabilisation des bilans
9	20 mois	M	3 décès des collatéraux Prise prophylactique vit D	↓	Normal	↑	↓	Retard âge osseux Genu valgum Hépatomégalie Gros reins	↑ Pu ↑ Cau ↑ D	Phosphore 1 alpha Calcium NTBC	Perdue de vue
10	4 ans	M	Sœur décédée Prise prophylactique vit D	↓	Normal	↑	↓	Retard âge osseux Genu valgum néphrocalcinose	↑ Pu ↑ D ↑ Pru	1 alpha Phosphore Bicarbonates de sodium	Maladie stable Ostéotomies Néphrocalcinose Décès



**DISCUSSION**

L'objectif de cette partie est de faire une étude comparative sur les différents plans de toutes les observations que nous venons de présenter et qui s'inscrivent dans le cadre d'un rachitisme hypophosphatémique .

### 1- Sexe :

Dans notre étude le RHP a concerné des patients des deux sexes 6 filles contre 4 garçons. Une revue de la littérature montre que la sex-ratio est très variable, comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous :

<b>Auteur</b>	<b>Costa [85]</b>	<b>Rasmussen [86]</b>	<b>Chesney [87]</b>	<b>Saggese [88]</b>	<b>Friedman [89]</b>	<b>Notre étude</b>
Filles	6	3	9	7	4	6
Garçons	5	6	1	5	8	4
Total	11	9	10	12	12	10
Sex-ratio (Garçons/filles)	0,84	2	0,11	0,71	2	0,66

**Tableau n°1 :** Tableau illustrant la répartition des patients selon le sexe dans différentes études.

Après l'analyse de ces études on remarque que l'atteinte féminine est prédominante avec des sex-ratio allant de 0,11 à 2. Ces résultats vont contre les données génétiques qui ont constaté que le RHP dominant lié à l'X est le mode de transmission de la maladie le plus fréquent. Ceci soulève l'hypothèse d'autres mécanismes étiopathogéniques et génétiques responsables de la dominance féminine

## 2- Age du diagnostic :

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic est de 4ans et 8 mois avec des extrêmes allant de 12 mois à 15 ans.

Le tableau suivant permet de comparer nos données à celles d'autres auteurs :

Auteur	Rasmussen [86]	Seikaly [90]	Verge [91]	Seikaly [92]	Notre étude
Age moyen de diagnostic	24 mois	9 ans	22 mois	4 ans et 3 mois	4 ans et 8 mois
Ages extrêmes	6 mois à 5 ans		2 mois à 11 ans et 7 mois		12 mois à 15 ans

**Tableau n°2 :**Tableau comparatif des âges moyens et extrêmes de diagnostic de RHP.

L'âge moyen de diagnostic est de 4 ans et 8 mois pour nos malades, il se situe dans les marges des âges rapportés par d'autres auteurs allant de 22 mois à environ 9 ans.

Le diagnostic le plus précoce est relevé dans l'observation n°5 et le plus tardif dans l'observation n°4.

Le retard de diagnostic de la maladie pourrait s'expliquer par, un retard de consultation, la méconnaissance de cette pathologie ou par la considération de ce rachitisme comme un rachitisme carenciel commun tardif et le malade traîne dans les consultations des praticiens malgré la notion de prévention par la vitamine D et l'âge tardif. Ces deux derniers éléments doivent faire penser à un rachitisme vitamino- résistant.

### 3 - Existence d'antécédents

Parmi les 10 cas que nous avons décrits, un cas similaire de RHP est relevé dans 2 observations (obs.n° 4, obs.n°5) et un ou plusieurs décès des collatéraux dont la cause est inconnue est rapporté dans 2 autres observations (obs 9. , obs 10. ).

Auteur	Verge [91]	Rasmussen [86]	Saggese [88]	Costa [85]	Chesney [87]	Notre étude
Cas sporadiques	4	2	4	2	2	8
Cas familiaux	20	7	8	9	8	2
Total	24	9	12	11	10	10

**Tableau n°3 :** Tableau évaluant la différence entre le nombre de cas sporadiques et familiaux.

L'analyse du tableau précédent montre que dans toutes les séries que l'atteinte familiale est prépondérante tel Verge [91 ] qui rapporte 20 cas familiaux contre 4 cas sporadiques ( $20/5= 4$ ), Costa [ 85] avec 9 cas familiaux contre 2 sporadiques ( $9 /2=4 ,5$ ) par contre dans notre série l'atteinte sporadique est la plus fréquente ( $8/2=4$ ) ceci va contre la fréquence des mariages consanguins dans notre pays.

#### **4 -Etude clinique et circonstances de diagnostic :**

La symptomatologie clinique révélatrice de la maladie dépend, de l'âge de découverte et de l'étiologie. On distingue :

- Le tableau clinique classique de RCC est rapporté aussi bien dans la littérature [93], , [94],[95],[96],[97] et dans tous nos cas .
- Le retard de la marche secondaire aux conséquences du rachitisme sur l'appareil locomoteur a été rapporté dans 5 cas/10 (obs n °6,7,8,9,10 )et dans la littérature :[98], [36], [99] , [100], [101]
- Les déformations graves des membres inférieurs en **genu valgum** ou en **genu varum** sont à l'origine de diagnostic dans 8 cas/10( obs n° 1,2,3,4,5,6,9 ,10). Celles-ci sont retrouvées surtout chez les enfants qui sont déjà arrivés à l'âge de la marche (ayant marché associées souvent à des troubles de la marche voire marche impossible) , différents auteurs citent fréquemment ces atteintes dans leurs séries [102] , [103], [100], [101],[96]
- Les fractures pathologiques ont été notées dans 1cas /10 (obs 4).Les mêmes complications ont été rapportées par Edi [99] et HABER [104] .
- Les anomalies dentaires ne sont pas à l'origine de diagnostic mais sont retrouvées au cours de l'examen de certains patients dans 2 cas/10 (obs n° 6 et 10),alors que pour d'autres auteurs c'était le signe révélateur du diagnostic [95] , [105] , [106], [107]
- Les broncho-pneumopathies à répétition sont une conséquence du poumon rachitique ils sont retrouvés dans 1cas /10 ( obs n° 7 ), une seule étude a signalé la survenue cette pathologie dans le cadre d'un RHP(KHATIB [94])

• La polyurie est secondaire à l'élimination de molécules osmotiquement actives elle est présente surtout dans le syndrome de Toni-Debré-Fanconi et elle a été notée dans 4 cas/10 ( obs n° 7,8,9 ,10), celle –ci varie de **3 ml /kg/h** à **23 ml/Kg/h** ,une seule série rapporte ce symptôme dans le cadre d'un RHP[96] . Cette polyurie s'est associée à la constipation dans 2 cas (obs n° 8 ,9).

•**importance du retard statural**

L'importance du RSP pourrait être expliquée, par le rachitisme lui- même, l'âge de découverte du RHP et la cause de fuite du phosphore (la tubulopathie proximale complète)

La majorité des retards staturaux chez nos patients allant de -3 DS à -4 DS que l'on considère comme sévères avec une moyenne de **-3,6 DS** au moment du diagnostic est

La plupart des auteurs signalent des retards staturaux moins sévères :

Auteur	Jasper[108]	Seikaly [92]	Saggese [88]	Petersen [109]	Notre étude
Retard statural moyen (en DS)	-3,87	-2,84	-2,77	-1,9	-3,6

**Tableau n°4 :** Tableau montrant le degré du retard statural selon différentes études

• D'autres signes peuvent être à l'origine de la découverte du RHP qui sont liés à l'étiologie surtout de la tubulopathie (Lowe, Wilson, tyrosinémie, cystino se... )

## **5- Etude biologique**

Dans cette étude on ne va pas analyser les anomalies biologiques habituelles du RCC mais on va insister sur les particularités biologiques du RHP

### **5-1 –Diagnostic biologique du RHP**

**Ce diagnostic se base sur :**

#### *a- Hypophosphatémie*

L'hypophosphatémie est le principal marqueur biologique de diagnostic de cette affection et son taux sérique varie selon le degré de l'atteinte de son transfert tubulaire éventuellement de l'âge du diagnostic de la maladie.

La phosphatémie moyenne de nos malades qui atteint 20,79 mg/l reste inférieure à celles relevées par les autres auteurs avec des taux allant de 25,73 à 33,79 mg/l .

Dans notre étude les valeurs de la phosphatémie varient de 13 mg/l à 21 mg/l

On rapporte sur ce tableau les phosphatémies moyennes des différentes séries en utilisant les valeurs normales allant de 40 à70 mg/l.

<b>Auteur</b>	<b>Chesney [87]</b>	<b>Costa [85]</b>	<b>Rasmussen [86]</b>	<b>Freidman [89]</b>	<b>Petersen [109]</b>	<b>Notre étude</b>
Phosphatémie moyenne (mg/l)	25,73	27,9	29,76	33,79	26,66	20,79
Age moyen du diagnostic		11 patients: 5 prépubertaires et 6 postpubertaires			Patients prépubertaires	4ans et 8 mois
étiologie	RHP (8 formes familiales liées à l'X	RHP lié à l'X	RHP familial	RHP lié à l'X	RHP lié à l'X	RHP

**Tableau n°5 :** Tableau évaluant les phosphatémies moyennes en fonction de l'âge moyen du diagnostic et de son étiologie.

*b- Hyperphosphaturie :*

Afin de confirmer l'origine rénale de l'hypophosphatémie son dosage doit être couplé au dosage de la phosphaturie. Celle-ci a été confirmée chez tous nos malades suivis (10cas/10) et également dans deux séries analysées avec des **taux de 200 mg/kg/j** (Al-Mosawi [96] ) et de **27,35 mg/kg/j**(Slyper, [110] )

L'importance de l'hyperphosphaturie est corrélée au degré de l'hypophosphatémie, ces deux paramètres sont influencés par les mêmes facteurs.

Cette hyperphosphaturie chez nos malades varie de 20 mg/Kg/24h à 71 mg /Kg/24h avec une moyenne de 38 ,71 mg /Kg/24h .

On rapporte sur ce tableau les phosphaturies moyennes des différentes séries.

<b>Auteur</b>	<b>Al-Mosawi[96]</b>	<b>Slyper, [110]</b>	<b>Notre étude</b>
Phosphaturie moyenne (mg/kg/j)	200	27,35	31 ,64
Age moyen du diagnostic	17mois	12 ans	4 ans et 8 mois
étiologie	RHP dominant lié à l'X	Ostéomalacie avec hypophosphatémie et hypercalciurie	RHP

Tableau n°6 : Tableau analysant les phosphaturies moyennes en prenant en considération l' âge moyen du diagnostic et l'étiologie.

La majorité des auteurs mettent en évidence la présence d'une hyperphosphaturie par l'intermédiaire d'un calcul du seuil de la réabsorption rénale du phosphate ( $TmPO_4/GFR$  qui normalement est diminué au cours des RHP ([98] , [100], [36] , [102], [97] ,[95]

### **Indices de la réabsorption tubulaire du phosphate [111]**

Le diagnostic de diabète phosphoré (DP) est porté par la détermination de la clairance du phosphore (clP), du taux de réabsorption du phosphore (TRP) et du seuil de réabsorption du phosphore ( $TmPO_4/GFR$ ).

Lors de DP :

- La clairance du phosphore est augmentée, supérieure à 15 ml par minute : celle-ci est déterminée à partir des concentrations plasmatiques (pP) et urinaires (uP) : ( $U_p$  multiplié par le volume urinaire, divisé par Pp) ;
- Le taux de réabsorption du phosphore est diminué, inférieur à 85 % : dans son calcul, interviennent la clP et la clairance de la créatinine (clC) : il faut donc doser la créatininémie et la créatininurie. La formule est la suivante :  $1 - \{(uP \times pC \times 100) / (uC \times pP)\}$  ;
- Le seuil de réabsorption du phosphore ou  $TmPO_4/GFR$  est abaissé, inférieur à 0,8 [112], Ce dernier est calculé d'après le diagramme de Bijvoet, qui rapporte le TRP à la phosphorémie

Malheureusement au cours de notre étude cet indice n'a pu être calculé du fait de manque de moyens.

#### *c- Dosage des métabolites de la vitamine D*

Dans l'objectif de renforcer le diagnostic du RHP le dosage de la vitamine D ou de ses métabolites peut être demandé, ainsi un taux normal ou élevé est inapproprié avec une hypophosphatémie.

Le dosage des métabolites de la vitamine D n'a été fait que chez 3 patients (étant donné son coût élevé) avec dans :

@ Un cas, le taux plasmatique du 25(OH) D (forme de réserve de la vit D) est élevé. (obs n°8)

@ Deux cas, les taux plasmatiques du 25(OH) D sont normaux, alors que ceux du 1,25(OH) D sont bas dans l'observation n°3 et normaux dans l'observation n°4 ceci peut se voir par dans les RHP (XLH, ADRH, TIO) où il y a une augmentation du FGF23 qui est une hormone principalement responsable d'une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate et d'une baisse de la calcitriolémie par inhibition de la 1- $\alpha$ -hydroxylase rénale d'une part, et d'une stimulation de la 24-hydroxylase rénale (enzyme dégradant le calcitriol) d'autre part [43] .

Nos résultats sont similaires avec ceux retrouvés dans la littérature [98], [100] [36], [97]

En soulignant que ces dosages ne peuvent pas toujours être demandés à cause de leurs coûts élevés.

## **5-2 Bilan étiologique**

Après avoir confirmé le RHP l'enquête biologique à la recherche de son étiologie doit se baser sur l'orientation clinique, laquelle doit rechercher des éléments d'atteinte extra-rénale (cerveau, foie, œil,.....). Ce bilan biologique doit rechercher surtout les éléments du syndrome de Toni- Debré-Fanconi à savoir :

- **Acidose** : cette anomalie a été rapportée dans 4 cas/10 (obs 7, obs8, obs 9 ,obs 10) ,elle a aussi était citée dans deux séries : celle de Al-Mosawi [96] qui décrit 3 cas de RHP associé à une atteinte tubulaire proximale, et celle de HABER [104] qui étudie un cas de RHP dans le cadre d'une tyrosinémie type 1.
- **Hypokaliémie avec hyponatrémie** : ces anomalies ont été retrouvées dans 2cas /10 (obs7, obs 9 ) ainsi que dans une autre étude [96] (
- **Protéinurie** : celle-ci est relevée dans 2cas/10 (obs7, obs8)
- **Glycosurie avec glycémie normale** : est également retrouvée dans 3cas/10 (obs7, obs 8, obs 9)
- **La calciurie moyenne**, au moment du diagnostic est évaluée à 5,16 mg/Kg/24h.

On rapporte 3 cas d'hypercalciurie avec à l'admission un taux de 10,5 mg /Kg/24h dans l'observation n°7 et 25 mg /Kg/24h dans celle n°8 et 26 mg /Kg/24h dans celle n°9 .

Cependant le rapport Cau/ Créatu est très intéressant en cas de difficulté de recueil des urines de 24h, et permet une évaluation rapide de l'excrétion urinaire du calcium ; en considérant qu'une valeur supérieure à 0,30 indique une hypercalciurie.

Une étude de différents auteurs montre :

Auteur	Costa [85]	Chesney [87]	Freidman [89]	Sagesse [88]	Notre étude
Ca <sub>u</sub> /Créat <sub>u</sub> μmol/μmol	0,20	0,12	0,25	0,125	0,13

**Tableau n°7** : Tableau étudiant les différents rapports Cau/ Créatu

- **Défaut de la concentration des urines** est trouvée dans 1 cas /10 (obs7)
- **La chromatographie des acides aminés urinaires et sanguins** a été anormale dans 2cas /10, 1 cas en faveur de la **tyrosinémie** associée à une élévation des transaminases, gamma GT et alpha FP( obs 9) et l'autre cas en faveur de la maladie de **Dent** avec une aminoacidurie (obs 8)

### 5-3 Autres bilans :

#### *a- Phosphatases alcalines*

L'augmentation des PAL est un signe classique du RCC mais on s'intéresse à ce signe pour affirmer la gravité des manifestations osseuses du rachitisme et surtout l'importance de leur élévation pourrait être un élément en faveur du retard diagnostic et également du degré d'atteinte du transfert du phosphore au niveau tubulaire

Dans ce tableau nous comparons le taux de phosphatases alcalines de notre étude avec ceux d'autres auteurs.

<b>Auteur</b>	<b>Costa [85]</b>	<b>Rasmussen [86]</b>	<b>Chesney [87]</b>	<b>Petersen [109]</b>	<b>Notre étude</b>
PAL sériques UI/l	139 ± 30	228	595 ± 179	373 ± 14,5	2282,7
Age moyen du diagnostic	11 patients: 5 prépubertaires et 6 postpubertaires			Patients prépubertaires	4 ans et 8 mois
étiologie	RHP dominant lié à l’X	RHP familial	RHP (8 formes familiales liées à l’X	RHP dominant lié à l’X	RHP

**Tableau n°8 :** Tableau confrontant les taux de phosphatases alcalines en se référant à l’âge moyen du diagnostic et l’étiologie de chaque étude de RHP.

On remarque que le taux de phosphatases alcalines est d’autant plus élevé que l’âge du diagnostic est tardif.

## **6 – Bilan radiologique**

### **6 -1- radiologie standard**

Le bilan radiologique permet de confirmer les signes classiques de RCC et on distingue :

- Les métaphyses sont frangées et déformés en cupule, avec élargissement de l’espace épiphyso-métaphysaire.

- L'atteinte est plus sévère siège au niveau des membres inférieurs se manifestant par une déformation axiale des os longs et surtout chez les patients ayant déjà marché.
- Le retard d'apparition des noyaux d'ossification avec un retard de l'âge osseux.
- La radiographie du thorax montre des signes osseux de rachitisme (chapelet costal déminéralisation)

Cette symptomatologie radiologique a été décrite chez tous nos malades et aussi rapportées par d'autres auteurs [98] ,[36], [99],[100], [101] , [93] , [94], [95], [96] , [113]

#### **6-2- Biopsie osseuse**

Certains auteurs devant la déminéralisation osseuse diffuse, ont procédé à une biopsie osseuse qui a permis une mesure de la densité osseuse [98],mais ces examens ne s'avère pas indispensable au diagnostic et n'ont pas été pratiqués chez nos malades.

Enfin l'ossification péri-articulaire de tendons ou des ligaments qui reste une complication du lié à l'X n'a pas été rapporté chez aucun de nos malades.

#### **7- Données génétiques**

Malheureusement aucune étude génétique n'a été faite dans notre série du fait du manque des moyens pour cette exploration, cependant en se basant sur les éléments **épidémiologiques**, **cliniques** et **paracliniques** on peut tirer les orientations suivantes :

Devant le sexe masculin, l'âge d'apparition de la maladie, des signes cliniques de rachitisme associé à un tableau de polyurie – polydipsie ainsi que des données biologiques de forme complète ou incomplète de tubulopathie proximale on a pu conclure à un RHP récessif lié à l'x qui consiste en une anomalie génétique localisée en position Xp11.22 , qui pourrait être évoqué dans les observations n° 7 ; 8 et 10.

L'âge d'apparition de la maladie et la notion de décès de collatéraux en bas âge , des signes cliniques de rachitisme associé à un tableau de polyurie – polydipsie ainsi que des données biologiques de tubulopathie proximale associé à un tableau d'atteinte hépatique clinique et biologique nous permettent de suspecter un syndrome de Toni- Debré- Fanconi secondaire à un tyrosinémie de type 1 dont l'anomalie se situe sur le gène qui code pour la fumarylacetoacetate hydrolase est situé en15q23-15q25 et que l'on peut évoquer dans l'observation n°9.

La majorité des auteurs après avoir procédé à des études génétiques ont établi que la plupart des RHP sont dominant lié à l'X dus à des mutation du gène se situant sur la partie proximale du bras court du chromosome X dans la région Xp 22,1 [98] ,[36], [94], [89] [86] [85].

## **8- Traitement de départ**

### **8-1 Traitement du RHP**

Les objectifs du traitement sont d'améliorer la croissance, réduire la sévérité de la maladie des os, et de minimiser les limitations d'activités

Le traitement de RHP consiste aussi bien dans notre série que dans les différentes séries analysées en une suppléments en:

✧ Sels de phosphate :

✓ Quelques patients n'ont pas pu obtenir un traitement de départ à base de phosphoneuros ( non disponible au Maroc) mais ils ont eu une supplémentation partielle par un autre médicament l'oligosol phosphore avec une posologie allant de 1 amp 3 x/j à 2 amp x2/j

✓ Les doses dépendent de l'importance de l'hypophosphatémie allant de 41,6 mg/kg/j à 160 mg/kg/j ( moyenne de 78,3 mg/Kg/j) en moyenne en 3 prises par jour qui reste bien toléré ,cet apport en phosphore doit être associé à :

✧ Fortes doses de vitamine D active permettant son absorption sous forme de Un alpha avec des doses allant de 20,8 ng/Kg/j à 70 ng/Kg/j ( moyenne de 38,5 ng/Kg/j ).

Le tableau comparatif des doses de calcitriol et de sels de phosphate prescrits par différents auteurs :

Auteur	Freidman [89]	Seikaly [92]	Chesney [87]	Costa [85]	Saggese [88]	Tau[113]	Notre étude
Dose de Calcitriol (ng/Kg/j)	47,8	66	25	32	43,3	26±6	38,5
Dose de Phosphates (mg/Kg/j)	39,2	34,5			107,6	68±14	78,3
Dose de Phosphates (mg/j)			1500 à 3600	1000 à 4000			888,7

**Tableau n°9 :** Tableau comparant les dosages des traitements des différents auteurs .

Nous pouvons constater que les doses utilisées pour nos patients sont voisines de celles relevées dans la littérature qui sont très variables selon les auteurs.

## **8-2 Traitement chirurgical du rachitisme**

Comme dans toutes les déformations secondaires à un rachitisme quel que soit les étiologies la correction de ces déformations ne doit se faire qu'après avoir cicatrisé les signes radiologiques du rachitisme, assuré un bon équilibre phosphocalcique et traité éventuellement sa cause .

Une ostéotomie bilatérale des genoux a été faite chez un patient ( obs n°10) en 2000 et il fut repris en 2002 pour corriger son genu valgum ,ce dernier a également été opéré en 2008 pour fracture pathologique du fémur gauche.

Les différents auteurs concluent que le traitement médical est le pilier de la prise en charge thérapeutique du RHP.

En cas de résistance des déformations osseuses au traitement médical , la chirurgie peut être indiquée indépendamment de l'âge et de la maturation osseuse afin de prévenir certaines complications ( douleurs , arthropathies dégénératives) ou pour des raisons esthétiques.

Les résultats de la correction chirurgicale axiale et de l'allongement osseux sont satisfaisants et en général une seule intervention chirurgicale est nécessaire.

Le rôle de l'allongement osseux dans l'augmentation de la taille doit encore être étudié [114] [100] [93] .

La chirurgie s'avère aussi nécessaire en cas de complications à type de fracture pathologique.

### **8-3 Les autres traitements**

#### *a- Traitement du syndrome de Toni- Debré- Fanconi*

Il fait appel à une supplémentation :

- Hydrique pour contre –balancer la polyurie, qui reste responsable de déshydratation chronique laquelle est un facteur important de RSP
- Indométacine inhibiteur de la cyclo- oxygénase permettant une réabsorption d'eau au niveau tubulaire mais il ne faut pas oublier sa toxicité à ce niveau ;
- Hydrochlorothiazide indiqué dans l' hypercalciurie par le biais de son effet diminuant celle-ci prévient la néphrocalcinose et permet une absorption également de l'eau
- en bicarbonates à la dose de 20 mg /kg /j pour lutter contre l'acidose

Ces traitements ont été prescrits chez 3 malades ( 3 cas /10) ayant un Sd de fanconi complet ou incomplet (obs7 ;8 ;10)

Ce traitement nous a permis de réduire la polyurie en moyenne de 3 à 4cc/kg/j qui reste un peu élevée, la calciurie des malades se sont normalisées à des valeurs < à 5 mg/kg /j et les chiffres de bicarbonates varie entre 18 et 24 mEq/l

La prise en charge dans la littérature consiste principalement en un apport des substances perdues dans les urines et un traitement spécifique de la cause si celle-ci est identifiée .

Ces apports consistent en une alcalinisation par bicarbonate de sodium, apport de potassium, réhydratation par voie orale ou veineuse ainsi que des diurétiques thiazidiques .

Les pertes rénales en glucose, acides aminés et l'acide uriques sont le plus souvent asymptomatiques et ne nécessite pas d'apport [115]

En ce qui concerne la maladie de Dent, quelques tests de laboratoire sur des souris CLC-5 ayant des dommages tubulaires ont montré qu'une alimentation riche en citrate permettait de préserver la fonction rénale et de retarder la progression de la maladie rénale [116]

#### *b- Traitement étiologique*

4 cas de syndrome de Fanconi ont été identifié dans notre série mais un seul cas de tyrosinémie type 1 /4 cas a été confirmé et auquel un régime spécifique a été prescrit (NTBC) qui n'est pas disponible dans notre pays que le malade n'a pas pu importer

A noter que la présence d'un RHP dans le cadre d'un syndrome de Fanconi secondaire à un tyrosinémie de type 1 n'a pas été mentionné dans les séries de néphrologie par contre cette association a été retrouvée dans les séries de gastro-entérologie [104] , [117] , [118].

D'après Parri [117], le traitement repose sur le régime pauvre en phénylalanine et tyrosine associé au départ, à un traitement symptomatique de l'insuffisance hépatocellulaire. Le traitement par le NTBC, (2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3 cyclohexanedione) à la dose de 1 mg/kg/j réparti en 1 à 2 doses , cette substance inhibant la tyrosine-oxydase paraît très efficace en supprimant complètement l'accumulation de succinylacétone et d'acide delta-aminolévulinique et en normalisant l'alpha-foetoprotéine et de la fonction tubulaire rénale. Son effet à long terme reste encore inconnu.

La transplantation hépatique constitue un traitement de choix de l'affection, notamment pour la prévention des hépatomes. Son indication doit être reconsidérée compte-tenu de l'efficacité remarquable du NTBC. La date de la transplantation est fonction de la sévérité clinique.

#### **8-4 Traitement par GH**

Aucun de nos patients n'a reçu de traitement par GH (Growth hormon )en association avec le traitement conventionnel par manque de moyens.

Une analyse comparative avec les données de la littérature de l'effet de cette thérapeutique sur la croissance est donc impossible.

Nous nous contenterons de rapporter les conclusions d'autres auteurs.

<b>Auteur</b>	<b>Saggese [88]</b>	<b>Seikaly 1997 [90]</b>	<b>Reusz 1997 [119]</b>	<b>Cameron 1999 [5]</b>
Dose (UI/Kg/Semaine)	0,06	0,56	1	0,6
Age au début du traitement	7,8 ans ± 1,8	5,6 ans ± 1,4	6 ans à 13,3 ans	8,38
Sexe des patients	4 garçons 2 filles	2 garçons 3 filles	3 garçons 3 filles	4 garçons 1 filles
Retard statural avant G.H.	-3,4 DS	-2,66 DS	- 2,2 DS	- 2,2 DS
Retard statural à la fin de l'étude	-1,9 DS	-1,46 DS	-1,5 DS	-1,9 DS
Durée de l'étude	3 ans	1 an	1 an	1 an
Gain sur la croissance	+ 1,5 DS	+ 1,2 DS	+0,7 DS	+ 0,5 DS

**Tableau n°10 :** Tableau évaluant l'efficacité du traitement par hormone de croissance

Plus récemment, une étude de Baroncelli et al. [120] a prouvé que le traitement par l'hormone de croissance (GH) combiné au traitement conventionnel améliore la taille finale, la rétention de phosphate et la densité minérale osseuse, mais n'influence pas le degré de disproportion corporelle.

## 9. Evolution et Pronostic

### 9-1 Effets secondaires du traitement

Nous avons répertorié, dans chaque dossier de notre étude, les épisodes d'hypercalcémie, d'hypercalciurie, d'hyperparathyroïdie et les cas de néphrocalcinose.

#### *a- néphrocalcinose*

Nous avons comparé notre étude à celle de Kooh (1993) qui a évalué l'incidence de la néphrocalcinose chez 25 patients traités par calcitriol et sels de phosphate.

	Kooh (1993) [121]	Notre étude
Patients	25	10
Durée du suivi	Moyenne de 7 ans Extrêmes : 0,5 à 15 ans	Moyenne de 1 an et 3 mois Extrêmes : 0 mois à 11 ans
Episodes d'hypercalciurie	13 soit 52%	2 soit 20%
Créatininémie	Normale	Normale
Néphrocalcinose échographique	80%	10%

**Tableau n°11** : Tableau comparant la fréquence de certaines complications survenant sous traitement pour RHP.

Nous constatons 2 cas /10 d'hypercalciurie (obs.n°1 et 10) dans notre étude secondaire à une supplémentation en calcium prescrite devant une hypocalcémie non expliquée chez les 2 cas, On rapporte un cas de néphrocalcinose survenu dans l'observation n°10.

Toutefois, il faut prendre en considération le recul qui n'est pas très important dans notre étude et les moyens limités

Dans une récente étude rétrospective [122] ,la présence de néphrocalcinose a été associé à des doses de vitamine D2 supérieures à 1000 UI / kg par jour ou de 1,25-dihydroxyvitamin D au-delà de 0,025 µg / kg par jour

Reusz et al. [122, 123] ainsi que Verge et al. [91] ont démontré grâce à l'échographie que la néphrocalcinose est plus fréquente chez les patients recevant une dose moyenne de phosphate de 100-150 mg / kg par jour, tandis que les patients recevant une faible doses de phosphate comprises entre 50 et 100 mg / kg par jour semblent avoir une échographie normale.

Verge et al. [91] a aussi conclue que le grade de sévérité de la néphrocalcinose à l'échographie était corrélée à la dose moyenne de phosphate.

#### *b- hyperparathyroïdisme*

Aucun cas d'hyperparathyroïdie secondaire au traitement n'a été relevé dans notre étude, cependant nous notons que le dosage de la PTH ainsi que l'échographie cervicale ne font pas partie des examens pratiqués régulièrement.

Nous avons relevé un taux sérique de parathormone modérément élevé dans l'observation n°6 (PTH: 170 pg/ ml) avec une échographie cervicale normale et un taux normal pour l'observation n°8 (17 pg/ml)

La littérature rapporte que des doses de phosphate supérieures à 50 mg / kg / jour peuvent induire une stimulation de PTH et donner lieu à une hyperparathyroïdie secondaire avec réduction de la calcémie grâce à l'action directe du phosphate sur de la sécrétion de PTH [124], [93]

La persistance de l'hyperparathyroïdie pendant de longues périodes peut conduire à un fonctionnement autonome de la parathyroïde ce qui caractérise l'hyperparathyroïdie tertiaire, qui, bien que rare, est sévère, conduisant à une résorption osseuse intense, néphrocalcinose et insuffisance rénale.

Dans le traitement de RHP dominant lié à l'X , les facteurs suivants favorisent la progression vers une hyperparathyroïdie tertiaire: Début précoce du traitement, longue durée du traitement, doses élevées de phosphore élémentaire (100 mg / kg / jour), et taux plasmatiques très élevés de PTH (environ 400 pg / mL) [93]

## **9-2 Devenir des malades**

Le recul moyen de nos malades va d'une absence complète à un maximum de 11 ans de suivi

➤ Une amélioration de la symptomatologie se voit dans 6 cas/10 avec sur le plan clinique :une croissance staturo- pondérale linéaire,une diminution voire disparition des signes cliniques de rachitisme et dans certains cas une initiation de la marche qui était jusqu'à là encore impossible et sur le plan biologique :une amélioration voire une normalisation des paramètres du RHP à citer la phosphorémie , la phosphaturie et les phosphatases alcalines ainsi que ceux de la tubulopathie proximale qu'elle soit complète ou incomplète (obs 1 ;2 ;4;7 ;8 ).

A noter que cette amélioration est parfois perturbée par la non disponibilité des traitements.

➤ Une stagnation de la maladie est présente dans 2 cas/10 ceci se manifeste par cliniquement par une croissance staturo-pondérale qui reste lente avec persistance d'un nanisme ,persistance de signes de rachitisme en particulier des déformations qui nécessitent parfois une intervention chirurgicale correctrice ainsi qu'une instabilité des données biologiques aussi bien celles du RHP que celles de la tubulopathie proximale (obs 3 ;10 )

➤ Dans 3 cas/10 (obs 5 ;6 ;9) le patient n'a pas pu être suivi du fait de l'arrêt volontaire des consultations de contrôle .

Au cours des suivis, les auteurs ont remarqué que les traitements à long terme à base de phosphate et calcitriol permettent une amélioration de la croissance et des anomalies cliniques, biologiques et radiologiques. Cependant ceux- ci ont aussi insisté sur la nécessité d'assurer un suivi régulier afin de détecter d'éventuelles complications et de réajuster le traitement en fonction des résultats obtenus.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

### 1- Bilan biologique:

➤ **Dans le sérum:**

• **Bilan du RHP :**

- Calcémie
- Phosphorémie
- Phosphatases alcalines
- Ionogramme sanguin (créatininémie )
- Métabolites de la vitamine D (25(OH) D et 1,25(OH)<sub>2</sub> D )
- Taux de P.T.H.

• **Bilan étiologique :orienté selon la clinique**

- Bilan hépatique
- Glycémie
- Acide urique
- Electrophorèse des acides aminés ....

➤ **Dans les urines:**

• **Bilan du RHP**

- phosphaturie
- Cau/ Créatu

• **Bilan étiologique**

- Protéinurie
- Electrophorèse des acides aminés
- Glycosurie (Labstix)
- Densité urinaire
- Ionogramme urinaire
- pH urinaire

**2- Bilan radiologique :**

- Main + poignet
- Membres inférieurs en charge
- Thorax

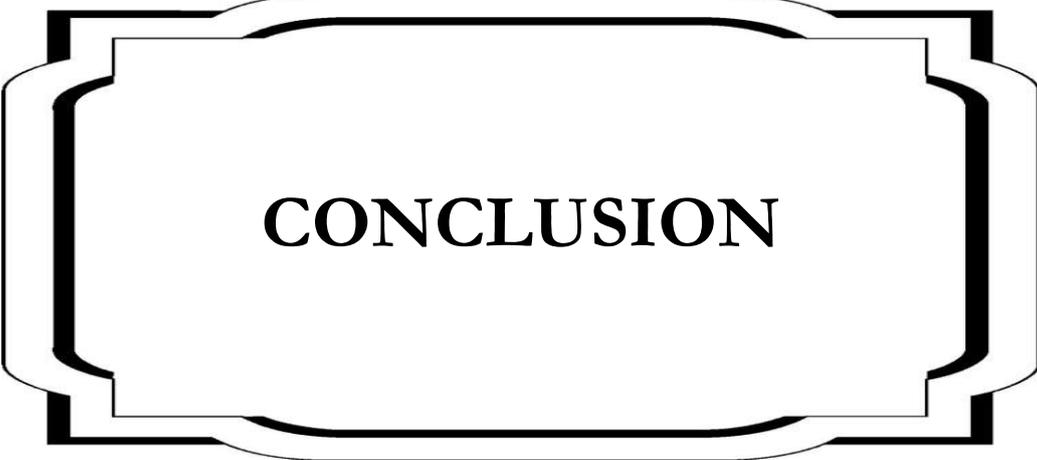
**3- Surveillance du traitement:**

➤ **Biologique:**

- Tous les 2 à 3 mois: calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, calciurie des 24h ou rapport Cau / Créatu et phosphaturie des 24h. [125]
- Tous les 6 mois: dosage de iP.T.H. ( P.T.H. immuno-réactive ).

➤ **Radiologique:**

- Une fois par an jusqu'à la fin de la croissance: Main + poignet et membres inférieurs en charge.
- Echographie rénale: puis tous les 6 à 12 mois .[126]



**CONCLUSION**

Les rachitismes hypophosphatémiques constituent un vaste groupe, responsable de la majorité des cas de rachitisme vitamino-résistant.

Hormis les cas de carence en phosphates, qui sont très rares, on distingue 2 grandes catégories de rachitismes hypophosphatémiques :

- ✧ Les rachitismes hypophosphatémiques génétiques, qui peuvent mettre en jeu différents modes de transmission: autosomique, récessif, dominant ou lié à l'X.
- ✧ Ceux qui sont, en fait, l'expression d'un syndrome tumoral.

Le rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X est la forme la plus fréquente de RHP.

La persistance du rachitisme, malgré des doses habituelles de vitamine D, est la caractéristique clinique essentielle et s'associe à des anomalies biologiques communes:

hypophosphatémie sans hypocalcémie, diminution du taux de réabsorption des phosphates.

Le traitement symptomatique est nécessaire aussi bien dans les formes primitives que secondaires de RHP.

Le traitement étiologique ne peut être prescrit que dans les formes secondaires et il dépend de la cause du RHP.

Le calcitriol et les sels de phosphates qui sont les piliers du traitement médical permettent une amélioration clinique et biologique mais peuvent être à l'origine d'une néphrocalcinose et /ou d'une hyperparathyroïdie.

L'hormone de croissance, , semble, selon diverses études, être un traitement prometteur, en particulier pour corriger le retard statural. Cependant, certains auteurs contestent ce bénéfice.

Cette pathologie requière un suivi rigoureux afin de s'assurer de l'efficacité du traitement et de réadapter la posologie en fonction des résultats.

Nous avons réalisé une étude sur dix enfants présentant un rachitisme hypophosphatémique dont les étiologies ont pu être suspectées dans certains cas.

Notre étude rapporte les constatations suivantes:

- ✧ Le retard statural, de - 4DS à - 3DS au moment du diagnostic, est toujours présent et s'avère un signe révélateur de la maladie .
- ✧ Dans 8 cas/10, ce retard statural s'associe à des déformations osseuses.

Devant la suspicion d'un rachitisme vitamino-résistant, des dosages biologiques sont réalisés révélant une hypophosphatémie (moyenne: 20,79 mg/l ) et une Hyperphosphaturie (38 ,71 mg /Kg/24h).

Les effets secondaires du traitement sont limités dans notre étude. En effet, nous n'avons relevé 2 épisodes d'hypercalciurie , 1 cas de néphrocalcinose échographique et aucun cas d'hyperparathyroïdie.

L'hormone de croissance, n'ayant pas été administrée en association avec le traitement conventionnel malgré la sévérité du retard statural au moment du diagnostic, ne nous permet pas de juger son apport sur le gain sur la taille.

La biologie moléculaire a permis d'identifier les différents gènes responsables de RHP :

X.L.H.R. : gène PHEX (ou PEX) situé sur le bras court du chromosome X, en position Xp22, 1.

ADHR : gène FGF23 localisé sur le Chromosome 12p13

HHRH : le gène impliqué n'a pas été formellement identifié.

Maladie de dent : gène en position Xp11.22

Sd de TONI- DEBRE- FANCONI idiopathique : gène sur le chromosome 15q15.3

ARHR : gène au niveau du chromosome 4q21–25

Malgré son absence dans notre contexte du fait du manque de moyens, une enquête génétique est indispensable afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

Il faut enfin souligner l'importance de l'enquête familiale qui doit faire suite au diagnostic d'un cas de RHP et qui se base sur la réalisation d'un arbre généalogique ainsi qu'un examen clinique et un dosage de la phosphatémie de tous les sujets apparentés.

Il nous semble également que l'imagerie par résonance magnétique serait un moyen d'investigation de choix dans la recherche d'une éventuelle tumeur, pour tous les patients présentant un rachitisme hypophosphatémique sporadique même si cette forme de RHP est très rare.



**RESUMES**

## **RESUME**

**Thèse n° 138** : Rachitismes vitamino – résistants Hypophosphatémiques

**Auteur** : Mme Mariam BERKOUCH.

**Mots clés** : Rachitisme, vitamine D- résistant, diabète phosphoré- Hypophosphatémie

Si le rachitisme carenciel commun est en voie de disparition grâce aux différentes mesures prophylactiques, les rachitismes vitamino-résistants prennent une place importante en pratique quotidienne.

Ces derniers sont définis par :

- L'absence d'efficacité thérapeutique de doses de vitamine D connues pour être actives dans le rachitisme carenciel.

- La survenue, après un certain délai, d'une rechute à l'arrêt d'un traitement vitaminique D à fortes doses ayant amélioré ou guéri le rachitisme.

Parmi ces rachitismes vitamino-résistants, les carences en phosphate en sont la cause principale et surtout dans sa forme dite : rachitisme héréditaire hypophosphatémique.

Les quatre causes principales sont :

- Les rachitismes hypophosphatémiques familiaux (lié à l'X, autosomique, dominant, récessif)
- Les syndromes de De Toni-Debré-Fanconi
- Le syndrome de Dent
- Les rachitismes vitamino-résistants oncogènes

Le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X en représente la cause la plus fréquente et se manifeste par une hypophosphatémie sévère avec phosphaturie résultant d'un défaut sélectif de transport tubulaire rénal du phosphate, associé à la mutation du gène PHEX.

Le traitement a pour but de normaliser la phosphatémie par une supplémentation en phosphates, associé à un traitement par calcitriol pour éviter une hyperparathyroïdie secondaire.

Dans notre travail, nous avons procédé à l'étude de 10 dossiers concernant des patients des deux sexes, porteurs d'un rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique, ayant été suivis aux services de Pédiatrie IIA et IV, hôpital Ibn Sina-Rabat et chez qui l'âge moyen de diagnostic est de 4 ans et 8 mois. Le diagnostic est retenu sur, un retard statural de -3 à -4 DS, l'hypophosphatémie et des signes osseux tous sévères.

Ils ont reçu un traitement conventionnel par Un alpha et sels de phosphate. Le suivi de ces patients connaît des contraintes en rapport avec l'âge tardif de diagnostic, et surtout la non disponibilité du traitement dans notre pays.

L'évolution sous traitement est marquée par la normalisation de la phosphatémie et la cicatrisation des lésions osseuses cependant des rechutes sont survenues au cours des périodes de non disponibilité de traitement.

Un patient a nécessité un traitement chirurgical par ostéotomie d'ajustement et ce dernier a développé également une néphrocalcinose et il est décédé dans un état de choc septique non expliqué en 2008 au CHU de Marrakech.

Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique reste donc une pathologie dont le diagnostic est le traitement ne semblent pas aisés nécessitant encore des efforts de la part des scientifiques.

## SUMMARY

**These N° 138** : Hypophosphatemic vitamin D-resistant Rickets

**Author** : Mme Mariam BERKOUCH.

**Keywords** : Rickets, vitamin D-resistant, phosphate diabetes, hypophosphatemia

If the common deficiency rickets is endangered due to various preventive measures, the vitamin D-resistant rickets take an important place in everyday practice.

These are defined by:

- The lack of effective therapeutic doses of vitamin D known to be active in deficiency rickets.
- The occurrence after a certain period, a relapse to stop treatment with vitamin D doses with improved or cured rickets.

Among these vitamin D-resistant rickets, deficiency phosphate are the main cause and especially it's called: Hereditary hypophosphatemic rickets

The four main causes are:

- The familial hypophosphatemic rickets (X-linked, autosomal dominant, recessive);
- Toni-Debre-Fanconi syndrome;
- Dent syndrome;
- Oncogenic rickets.

X-linked hypophosphatemic rickets accounts for the most common cause and manifested by severe hypophosphatemia with phosphaturia resulting from the non-selective renal tubular transport of phosphate associated with the PHEX mutation.

Treatment aims to normalize serum phosphate by phosphate supplementation, combined treatment with calcitriol to prevent secondary hyperparathyroidism

In our work, we conducted a study of 10 cases involving patients of both sexes carrying hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. Those cases were followed at Pediatrics services IIA and IV, in Hôpital Ibn Sina-Rabat. and in whom the average age of diagnosis is 4 years and 8 months, the diagnosis is withheld, a stature of -3 to -4 SD, hypophosphatemia and bone signs are all severe.

They received a conventional treatment based on an alpha and phosphate salts. The monitoring of these patients experiencing stress related to the late age of diagnosis, and especially the unavailability of treatment in our country.

The evolution under treatment is marked by the normalization of phosphate rate and healing of bone lesions, however, relapses occurred during periods of non availability of treatment.

One patient required surgical treatment by osteotomy of adjustment and it has also developed nephrocalcinosis and died in septic shock unexplained in 2008 at the University Hospital of Marrakech.

Hypophosphatemic vitamin D-resistant Rickets remains a disease whose diagnosis and treatment does not seem easy requiring further efforts by scientists.

ملخص

أطروحة رقم : 138 الأوخاد الفايتمينية المقاومة مع عوز فوسفاتي حول عشر حالات السيدة : مريم بركوش

الكلمات الأساسية: الرخد - فيتاميني مقاوم - داء السكري الفوسفاتي - عوز فوسفاتي  
إذا كان الرخد المعوز العام في طريقه إلى الإزالة بفضل الوسائل الوقائية المختلفة، فإن الرخد الفيتاميني المقاوم يأخذ مكانا مهما في الممارسة اليومية.  
و يعرف هؤلاء ب :

- غياب النجاعة العلاجية بجرعات فيتامين "D" المعروفة من أجل الفعالية في الرخد المعوز؛
- حدوث نكسة بعد فترة زمنية معينة بسبب توقيف العلاج بفيتامين "D" و بجرع قوية للتحسين أو الشفاء من الرخد.
- من بين هذه الأرخاد الفيتامينية المقاومة، العوز من الفوسفات هو السبب الرئيسي في حدوثه شكلها وخاصة المسماة في "الأرخاد الوراثية مع عوز فوسفاتي"  
أسبابها الرئيسية الأربعة هي :
- رخد مع عوز فوسفاتي عائلي (مرتبطة بال "X" ، وراثي، سائد)؛
- متلازمة طوني ديبري فونكوني؛
- متلازمة دانت؛
- رخد مقاوم للفيتامينات مكون للأورام.

إن الرخد المعوز الفوسفاتي المرتبط بال "X" يمثل السبب الأكثر ترددا و يظهر كعوز فوسفاتي حاد مع بيلة فوسفاتية ناتجة عن نقص انتقائي في النقل البوقي الكلوي للفوسفات وذلك بالإشتراك مع طفرة جين "Phex".

هدف العلاج هو إسواء الفوسفات الدموي مع إضافة الفوسفات مع علاج بالكلسيتريون من أجل اجتناب فرط الدريقيوية الثانوي.

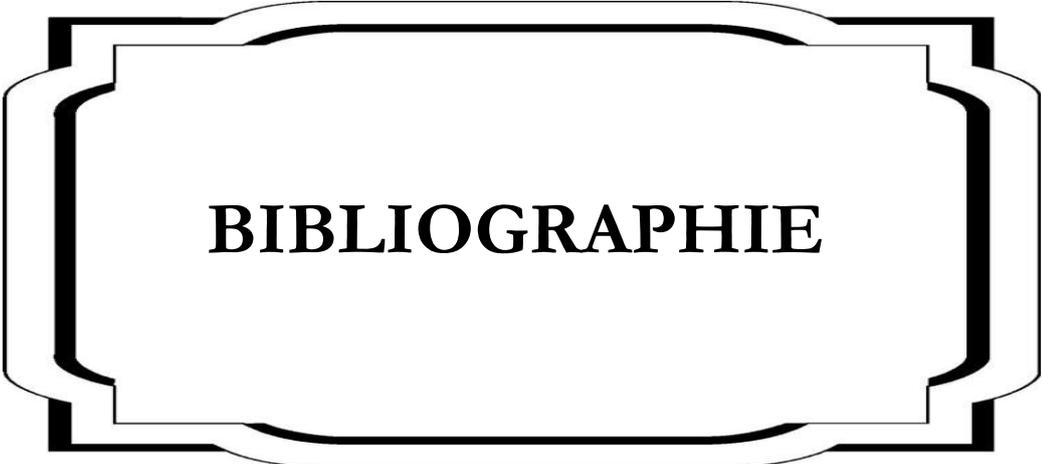
في عملنا قد تطرقنا إلى دراسة عشرة ملفات تهم مرضى من الجنسين حاملين لرخد مقاوم للفيتامين معوز للفوسفات الدموي. و ال تي تم إتباعها بالمصلحتين IIA و IV لطب الأطفال بمستشفى الأطفال ابن سينا بالرباط وكان معدل سن التشخيص 4 سنوات و 8 أشهر و يحتفظ بالتشخيص أمام تأخر في نمو القامة يبلغ 3- و DS و 4- عوز الفوسفات الدموي وعلامات عظمية كلاهما حادين و لقد استفاد المرضى من علاج تقليدي ب1 ألفا وأملاح الفوسفات.

وتعرف متابعة هؤلاء المرضى معيقات مرتبطة بالسن المؤخر للتشخيص ، وعدم توفر العلاجات ببلادنا.

بفضل العلاج يتميز التطور بتطبيع معدل الفوسفات والشفاء من آفات العظام ومع ذلك حدثت نكسات خلال فترات عدم توفر هذا العلاج.

لزمت حالة مريض علاجا جراحيا بشق جراحي للتكيف والذي أصيب بكلاس كلوي وقد توفي على إثر صدمة خمجية غير مبررة سنة 2008 بالمستشفى الجامعي بمراكش .

ويبقى إذا الرخد المقاوم للفيتامين المعوز للفوسفاط الدموي مرضية ذات تشخيص و علاج ليس سهلا و لا يزال يتطلب مجهودات من طرف العلماء.



**BIBLIOGRAPHIE**

[1] **GLORIEUX F.H.**

Mécanismes moléculaires des rachitismes familiaux

Archives pédiatriques. 1997. Vol. 4 (Suppl. 2 ). 102- 105

[2] **C.R.SCRIVER, H.S.TENENHOUSE AND F.H.GLORIEUX**

X-linked hypophosphatemia : an appreciation of a classic paper and a survey of progress since 1958Classics in medicine.. 1991.218-226

[3] **CARPENTER. T.O**

New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets

Pediatric endocrinology, 1997, vol.44 , n°2 -443-461

[4] **M..J.ECONS AND P.T.MC ENERY**

Autosomal dominant hypophosphatemic rickets / ostéomalacia: clinical caractérisation of novel renal phosphate-wasting disorder

Journal of clinical endocrinology and metabolism 1997. Vol.82. n°2. 674-681

[5] **F.J.CAMERON, E.B.SOCKETT, A.DANEMAN AND S.W.KOOH**

A trial of growth hormone therapy in well-controlled hypophosphatemic rickets

Clinical endocrinology, 1999, vol. 50, 577-582..

- [6] **M.J.ECONS, P.T.MC ENERY, F.LENNON AND M.C.SPEER**  
Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12 p 13  
The journal of clinical investigation, 1997, vol. 100, n° 11, 2653-2657.
- [7] **TIEDER M, MODAI D, SAMUEL R, ARIE R, HALABE A, BAB I, ET AL.**  
Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria.  
N Engl J Med 1985 ; 312 : 611-7
- [8] **TIEDER M, MODAI D, SHAKED U, SAMUEL R, ARIE R, HALABE A, MAORJ,** Weissgarten J, Averbukh Z, Cohen N, Edelstein S, Liberman UA (1987) "Idiopathic" hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets: two phenotypical expressions of a common genetic defect.  
N Engl J Med 316:125–129
- [9] **GAZIT D, TIEDER M, LIBERMAN UA, PASSI-EVEN L, BAB IA (1991)**  
Osteomalacia in hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a correlative clinical-histomorphometric study.  
J Clin Endocrinol Metab 72:229–235
- [10] **B.ESCOUBET,C.SILVE**  
Hypophosphatémies d'origine génétique  
Néphrologie. 1992. vol.13, n°3, 115- 121

[11] **WRONG OM, NORDEN AG, FEEST TG.**

Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance.

Q J Med 1994;87:473—93.

[12] **FRYMOYER PA, SCHEINMAN SJ, DUNHAM PB, JONES DB, HUEBER P, SCHROEDER ET.**

X-linked recessive nephrolithiasis with renal failure.

N Engl J Med 1991;325:681—6.

[13] **SCHEINMAN SJ.**

X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations.

Kidney Int 1998;53:3—17.

[14] **BOLINO A, DEVOTO M, ENIA G, ZOCCALI C, WEISSENBACH J, ROMEO G.**

Genetic mapping in the Xp11.2 region of a new form of Xlinked hypophosphatemic rickets.

Eur J Hum Genet 1993;1:269—79.

[15] **IGARASHI T, HAYAKAWA H, SHIRAGA H, ET AL.**

Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low molecular weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom?

Nephron 1995;69:242-7.

- [16] **JOLY D, JUNGERS P, GRÜNFELD JP, CHAUVEAU D.**  
Maladie de Dent ou néphropathie liée aux mutations du gène CLCN5 :  
une nouvelle entité.  
Ann Pediatr (Paris) 1999;46:120—5.
- [17] **SHANE E, PARISIEN M, HENDERSON JE, DEMPSTER DW,  
FELDMAN F, HARDY MA, ET AL.**  
Tumor-induced osteomalacia: clinical and basic studies.  
J Bone Miner Res 1997;12:1502—11.
- [18] **QUARLES LD.**  
Evidence for a bone kidney axis regulating phosphate homeostasis.  
J Clin Invest 2003;112:642—6.
- [19] **L.DAVID**  
Les rachitismes vitamino-résistants  
D. U de néphropédiatrie, 1998
- [20] **ALBRIGHT, F.; BUTLER, A. M.; BLOOMBERG, E. :**  
Rickets resistant to vitamin D therapy.  
Am. J. Dis. Child. 54: 529-547, 1937
- [21] **D.KUNTZ**  
Maladies métaboliques osseuses de l'adulte.  
Médecine-science-flammarion, 1996 : 218-229

- [22] **WINTERS, R. W.; GRAHAM, J. B.; WILLIAMS, T. F; MCFALLS, V. W.; BURNETT, C. H.** A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature.  
Medicine 37: 97-142, 1958.
- [23] **DENT CE, FRIEDMAN M.**  
Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage.  
Arch Dis Child 1964;39:240—9.
- [24] **CONDON, J. R.; NASSIM, J. R.; RUTTER, A. :**  
Pathogenesis of rickets and osteomalacia in familial hypophosphataemia.  
Arch. Dis. Child. 46: 269-272, 1971.
- [25] **SCRIVER CR, MAC DONALD W, READE T, GLORIEUX FH, NOGRADY D.**  
Hypophosphatemic non rachitic bone disease: an entity distinct from X-linked hypophosphatemia in the renal defect, bone involvement and inheritance.  
Am J Med Genet 1977 ; 1 : 101-17
- [26] **TIEDER M, ARIE R, BAB I, MAOR J, LIEBERMAN UA.**  
A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: implications for correct diagnosis and traitement.  
Nephron 1992;62:176–81

- [27] **POLISSON, R. P.; MARTINEZ, S.; KHOURY, M.; HARRELL, R. M.; LYLES, K. W.; FRIEDMAN, N.; HARRELSON, J. M.; REISNER, E.; DREZNER, M. K. :**

Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia.

New Eng. J. Med. 313: 1-6, 1985.

- [28] **FIRTH, R. G.; GRANT, C. S.; RIGGS, B. L. :**

Development of hypercalcemic hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in hypophosphatemic osteomalacia: report of two cases.

Am. J. Med. 78: 669-673, 1985.

- [29] **SHIELDS, E. D.; SCRIVER, C. R.; READE, T.; FUJIWARA, T. M.; MORGAN, K.; CIAMPI, A.; SCHWARTZ, S. :**

X-linked hypophosphatemia: the mutant gene is expressed in teeth as well as in kidney.

Am. J. Hum. Genet. 46: 434-442, 1990.

- [30] **PETERSEN, D. J.; BONIFACE, A. M.; SCHRANCK, F. W.; RUPICH, R. C.; WHYTE, M.P. :**

X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy.

J. Bone Miner. Res. 7: 583-597, 1992

**[31] HYP CONSORTIUM :**

A gene (HYP) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets.

Nature Genet. 11: 130-136, 1995

**[32] SEIKALY, M. G.; BROWN, R.; BAUM, M. :**

The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia.

Pediatrics 100: 879-884, 1997.

**[33] ADHR CONSORTIUM :**

Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23.

Nature Genet. 26: 345-348, 2000.

**[34] FISHMAN, G.; MILLER-HANSEN, D.; JACOBSEN, C.; SINGHAL, V. K.; ALON, U. S.**

Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets.

Europ. J. Pediatr. 163: 622-623, 2004.

**[35] SAVIO, R. M.; GOSNELL, J. E.; POSEN, S.; REEVE, T. S.; DELBRIDGE, L. W. :**

Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism associated with X-linked dominant hypophosphatemic rickets.

Arch. Surg. 139: 218-222, 2004.

- [36] **MAKRAS, P.; HAMDY, N. A. T.; KANT, S. G.; PAPAPOULOS, S. E. :**  
Normal growth and muscle dysfunction in X-linked hypophosphatemic rickets associated with a novel mutation in the PHEX gene.  
J. Clin. Endocr. Metab. 93: 1386-1389, 2008.
- [37] **G. DESCHÊNES**  
Formes complètes de l'insuffisance tubulaire proximale(syndrome de Fanconi)  
Session : Hypohosphatémies  
Archives de pédiatrie 13 (2006) 522–527
- [38] **NOMENCLATURE INTERNATIONALE DES TRANSPORTEURS DE SOLUTES (SLC) :**  
<http://www.tcdb.org/hgnc>.
- [39] **ROWE PS.**  
The wrickkened pathways of FGF23, MEPE and PHEX.  
Crit Rev Oral Biol Med 2004;15:264–81.
- [40] **EMILIE TISSANDIE, YANN GUEGUEN, JEAN-MARC A. LOBACCARO, JOCELYNE AIGUEPERSE, MAAMAR SOUIDI**  
Vitamine D :métabolisme,régulation et maladies associées  
MEDECINE/SCIENCES 2006 ;n°12 vol 22 : 1095-100

- [41] **GAMBARO G, VEZZOLI G, CASARI G, RAMPOLDI L, D'ANGELO A, BORGHI L.**

Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms.

*Am J Kidney Dis* 2004; 44:963—86

- [42] **TENENHOUSE HS, MURER H.**

Disorders of renal tubular phosphate transport.

*J Am Soc Nephrol* 2003;14:240—8.

- [43] **[PAUL JUNGERS A, DOMINIQUE JOLY A, ANNE BLANCHARD B, MARIE COURBEBASSE C, BERTRAND KNEBELMANN A, MICHEL DAUDON**

Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques

*Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 4, 231—255

- [44] **DEVUYST O, CHRISTIE PT, COURTOY PJ, BEAUWENS R, THAKKER RV.**

Intra-renal and subcellular distribution of the human chloride channel, CLC-5, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease.

*Hum Mol Genet* 1999;8:247—57.

- [45] **THAKKER RV.**

Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis.

*Kidney Int* 2000;57:787—93.

**[46] VANDEWALLE A.**

Fonction des canaux chlorures de la famille CLC et leur implication en pathologie humaine.

Nephrologie 2002;23:113—8.

**[47] MOULIN P, IGARASHI T, VAN DER SMISSEN P, ET AL.**

Altered polarity and expression of H<sub>2</sub>ATPase without ultrastructural changes in

kidneys of Dent's disease patients.

Kidney Int 2003;63:1285—95.

**[48] STEINHERZ R, CHESNEY RW, SCHULMAN JD, ET AL.**

Circulating vitamin D metabolites in nephropathic cystinosis.

J Pediatr 1983;102:592—4.

**[49] CHESNEY RW, ROSEN JF, HAMSTRA AJ, ET AL.**

Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal children and in vitamin D disorders.

Am J Dis Child 1980;134:135—9.

**[50] SEIJI FUKUMOTO**

The role of bone in phosphate metabolism

Molecular and Cellular Endocrinology (2008) No. of Pages8

- [51] **BIANCHETTI, L., OUDET, C., POCH, O., 2002.**

M13 endopeptidases: new conserved motifs correlated with structure, and simultaneous phylogenetic occurrence of PHEX and the bony fish.

Proteins 47, 481–488.

- [52] **BECK, L., SOUMOUNOU, Y., MARTEL, J., KRISHNAMURTHY, G., GAUTHIER, C., GOODYER, C.G., TENENHOUSE, H.S., 1997.**

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. 99, 1200–1209.

- [53] **RUCHON, A.F., TENENHOUSE, H.S., MARCINKIEWICZ, M., SIEGFRIED, G., AUBIN, J.E., DES- GROSEILLERS, L., CRINE, P., BOILEAU, G., 2000.**

Developmental expression and tissue distribution of Phex protein: effect of the Hyp mutation and relationship to bone markers.

J. Bone Miner. Res. 15, 1440–1450

- [54] **BOWE AE, FINNEGAN R, JAN DE BEUR SM, CHO J, LEVINE MA, KUMARR, ET AL.**

FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. Biochem Biophys Res Commun 2001;284:977—81.

- [55] **LIU S, GUO R, SIMPSON LG, XIAO ZS, BURNHAM CE, QUARLES LD.**

Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX.

J Biol Chem 2003;278:37419—26.

- [56] **WHITE KE, CARN G, LORENZ-DEPIEREUX B, BENET-PAGES A, STROM TM, ECONS MJ.**

Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets(ADHR) mutations stabilize FGF23.

Kidney Int 2001;60:2079—86.

- [57] **BAI XY, MIAO D, GOLTZMAN D, KARAPLIS AC.**

The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency.

J Biol Chem 2003;278:9843—9.

- [58] **FOLPE, A.L., FANBURG-SMITH, J.C., BILLINGS, S.D., BISCEGLIA, M., BERTONI, F., CHO, J.Y., ECONS,M.J., INWARDS, C.Y., JAN DE BEUR, S.M., MENTZEL, T., MONTGOMERY, E., MICHAL, M.,MIETTINEN, M., MILLS, S.E., REITH, J.D., O'CONNELL, J.X., ROSENBERG, A.E., RUBIN, B.P.,SWEET, D.E., VINH, T.N., WOLD, L.E., WEHRLI, B.M., WHITE, K.E., ZAINO, R.J., WEISS,S.W., 2004.**

Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature.

Am. J. Surg. Pathol. 28, 1—30

- [59] **SHIMADA, T., MIZUTANI, S., MUTO, T., YONEYA, T., HINO, R., TAKEDA, S., TAKEUCHI, Y., FUJITA, T., FUKUMOTO, S., YAMASHITA, T., 2001.**

Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 6500–6505.

- [60] **WHITE, K.E., CARN, G., LORENZ-DEPIEREUX, B., BENET-PAGES, A., STROM, T.M., ECONS, M.J., 2001A.**

Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23.

Kidney Int. 60, 2079–2086

- [61] **YAMAZAKI, Y., OKAZAKI, R., SHIBATA, M., HASEGAWA, Y., SATOH, K., TAJIMA, T., TAKEUCHI, Y., FUJITA, T., NAKAHARA, K., YAMASHITA, T., FUKUMOTO, S., 2002.**

Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 4957–4960.

- [62] **JONSSON, K.B., ZAHRADNIK, R., LARSSON, T., WHITE, K.E., SUGIMOTO, T., IMANISHI, Y., YAMAMOTO, T., HAMPSON, G., KOSHIYAMA, H., LJUNGGREN, O., OBA, K., YANG, I.M., MIYAUCHI, A., ECONS, M.J., LAVIGNE, J., JUPPNER, H., 2003.**

Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia.

N. Engl. J. Med. 348, 1656–1663.

- [63] **ITO, S., FUJIMORI, T., FURUYA, A., SATOH, J., NABESHIMA, Y., NABESHIMA, Y., 2005.**

Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking betaKlotho.

J. Clin. Invest. 115, 2202–2208.

- [64] **IMEL, E.A., PEACOCK, M., PITUKCHEEWANONT, P., HELLER, H.JWARD, L.M., SHULMAN, D.,KASSEM,M., RACKOFF, P., ZIMERING, M., DALKIN,A.,DROBNY, E., COLUSSI, G., SHAKER, J.L.,HOOGENDOORN, E.H., HUI, S.L., ECONS, M.J., 2006.**

Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia.

J. Clin. Endocrinol.Metab. 91, 2055–2061.

- [65] **H.J., WARD, L.M., SHULMAN, D.,KASSEM,M., RACKOFF, P., ZIMERING, M., DALKIN,A.,DROBNY, E., COLUSSI, G., SHAKER, J.L.,HOOGENDOORN, E.H., HUI, S.L., ECONS, M.J., 2006.**

Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia.

J. Clin. Endocrinol.Metab. 91, 2055–2061.

- [66] **TAKEUCHI, Y., SUZUKI, H., OGURA, S., IMAI, R., YAMAZAKI, Y., YAMASHITA, T., MIYAMOTO, Y.,OKAZAKI, H., NAKAMURA, K., NAKAHARA, K., FUKUMOTO, S., FUJITA, T., 2004.**

Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 3979–3982.

- [67] **KHOSRAVI, A., CUTLER, C.M., KELLY, M.H., CHANG, R., ROYAL, R.E., SHERRY, R.M., WODAJO, F.M., FEDARKO, N.S., COLLINS, M.T., 2007.**

Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23.

*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 2374–2377.

- [68] **BERNDT, T., CRAIG, T.A., BOWE, A.E., VASSILIADIS, J., RECZEK, D., FINNEGAN, R., JAN DE BEUR, S.M., SCHIAVI, S.C., KUMAR, R., 2003.**

Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent.

*J. Clin. Invest.* 112, 785–794

- [69] **ROWE, P.S., KUMAGAI, Y., GUTIERREZ, G., GARRETT, I.R., BLACHER, R., ROSEN, D., CUNDY, J., NAVVAB, S., CHEN, D., DREZNER, M.K., QUARLES, L.D., MUNDY, G.R., 2004.**

MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin.

*Bone* 34, 303–319

- [70] **BECK, L., SOUMOUNOU, Y., MARTEL, J., KRISHNAMURTHY, G., GAUTHIER, C., GOODYER, C.G., TENENHOUSE, H.S., 1997.**

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.* 99, 1200–1209.

- [71] **L. BECK, A.C. KARAPLIS, N. AMIZUKA, A.S. HEWSON, H. OZAWA AND H.S. TENENHOUSE,**  
Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria and skeletal abnormalities,  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA **95** (1998), pp. 5372–5377.
- [72] **WEN S-F, FRIEDMAN AL, OBERLEY TD (1989)**  
Two case studies from a family with primary Fanconi syndrome.  
Am J Kidney Dis 13:240–246
- [73] **TOLAYMAT A, SAKARCAN A, NEIBERGER R (1992)**  
Idiopathic Fanconi syndrome in a family. . Clinical aspects.  
J Am Soc Nephrol 2:1310–1317
- [74] **ILLIG VR, PRADER (1961)**  
Primäre Tubulopathien. II. Ein Fall von idiopathischen Gluko Amino-Phosphat-Diabetes (DeToni-Debre´-Fanconi syndrome). Helv Pediatr Acta 16:622–646
- [75] **NIEMANN N, PIERSON M, MARCHAL C, RAUBER G, GRIGNON G (1968)**  
Nephropathic familiale glomerulotubulaire avec syndrome de De Toni-Debre´-Fanconi.  
Arch Fr Pediatr 25:43–69

- [76] **U. LICHTER-KONECKI,1,\* K. W. BROMAN,3 E. B. BLAU,2 AND D. S. KONECKI1**

Genetic and Physical Mapping of the Locus for Autosomal Dominant Renal Fanconi Syndrome, on Chromosome 15q15.3

Am. J. Hum. Genet. 68:264–268, 2001

- [77] **SCHEINMAN SJ, POOK MA, WOODING C, PANG JT, FRYMOYER PA,THAKKER RV.**

Mapping the gene causing X-linked recessive nephrolithiasis to Xp 11.22 by linkage studies.

J Clin Invest 1993;91:2351—7.

- [78] **LLOYD SE, PEARCE SH, FISHER SE et al.**

A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases.

Nature, 1996 ; 379 : 445-449.

- [79] **JENTSCH TJ, MARITZEN T, ZDEBIK AA.**

Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function.

J Clin Invest, 2005 ; 115 : 2039-2046.

- [80] **LUDWIG M, DOROSZEWICZ J, SEYBERTH HW et al.**

Functional evaluation of Dent's disease-causing mutations : implications for ClC-5 channel trafficking and internalization.

Hum Genet, 2005 ; 117 : 228-237.

[81] **HOOPEs RR Jr, RAJA KM, KOICH A et al.**

Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease.

Kidney Int, 2004 ; 65 : 1615-1620.

[82] **FENG, J.Q., WARD, L.M., LIU, S., LU, Y., XIE, Y., YUAN, B., YU, X., RAUCH, F., DAVIS, S.I., ZHANG, S., RIOS, H., DREZNER, M.K., QUARLES, L.D., BONEWALD, L.F., WHITE, K.E., 2006.**

Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism.

Nat. Genet. 38, 1310–1315.

[83] **LORENZ-DEPIEREUX, B., BASTEPE, M., BENET-PAGES, A., AMYERE, M., WAGENSTALLER, J., MULLER-BARTH, U., BADENHOOP, K., KAISER, S.M., RITTMASrER, R.S., SHLOSSBERG, A.H., OLIVARES, J.L., LORIS, C., RAMOS, F.J.,**

[84] **GLORIEUX, F., VIKKULA, M., JUPPNER, H., STROM, T.M., 2006.**

DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis.

Nat. Genet. 38, 1248–1250.

[84-bis] **Pr Gaouzi (ouaaba souad)**

Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique à propos de cinq cas et revue de la littérature

Thèse de médecine faculté de Rabat, n°42, 2002

**[85] FISHER LW, FEDARKO NS.**

Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins.

Connect Tissue Res 2003;44(Suppl 1):33–40.

**[86] FENG JQ, WARD LM, LIU S, LU Y, XIE Y, YUAN B, ET AL.**

Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism.

Nat Genet 2006;38:1310–5.

**[87] T.COSTA, P.J.MARIE, CRSCRIVER, D.E.CCOLE, T.M.READE, B.NOGRADY, F.H.GLORIEUX, AND E.E.DELWIN**

X-linked hypophosphatemia : effect of calcitriol on renal handling of phosphate. serum phosphate and bone mineralisation

journal of clinical endocrinology and metabolism 1981,vol52 n°3, 463-471.

**[88] H.RASMUSSEN, M.PECKET, C.ANAST, A.MAZUR, J.GERTNER, A.E.BROADUS**

Long term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha hydroxyvitamin D3

The journal of pediatrics, 1981, vol. 99, n°1. 16-25.

- [89] **RUSSEL W. CHESNEY, RICHARDS B. MAZEN, PHILIP RASE, ALAN .1. HAMSTRA, HECTOR F. DE LUCA AND ALAN L. BRCED**  
Long term influence of calcitriol ( 1,25-dihydroxyvitamin D) and supplemental phosphate in X-linked hypophosphatemic rickets  
Pediatrics, 1983, vol. 71, n°-1, 559-566.
- [90] **G.SAGGESE, G.I.BARONCELLI, S.BERTELLONI AND G.PERRI**  
Long term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets :effects on growth, mincral metabolism, and bone density  
The journal of pediatrics, 1995, vol. 127, n°3, 395-401
- [91] **N.E.FRIEDMAN, B.LOBAUGH AND M.K.DREZNER**  
Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia  
Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1993, vol. 76, n°4, 839-843
- [92] **M.G.SEIKALY, R.BROWN, M.BAUM**  
The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia  
Pediatrics. 1997. Vol.100. n°5. 879-883.

- [93] **C.F.VERGE, A.LAM, J.M.SIMPSON, C.T.COWELL, N.J.HOWARD, M.SILINK**  
Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets  
The new england journal of medicine. 1991, vol.325, n°26, 1843-1848.
- [94] **M.G.SEIKALY, R.H.BROWN, M.BAUM**  
The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-linked hypophosphatemia  
Pediatrics. 1994. vol.94. n°4. 478-481.
- [95] **O. MÄKITIE, A. DORIA, S. W. KOOH, W. G. COLE, A. DANEMAN, AND E. SOCHETT**  
Early Treatment Improves Growth and Biochemical and Radiographic Outcome in X-Linked Hypophosphatemic Rickets  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88: 3591–3597, 2003
- [96] **RANA KHATIB, MD, NEDIM CAKAN, MD, and DEEPAK M. KAMAT MD, PhD**  
Case in Point: Hypophosphatemic Rickets  
Pediatricians. Vol. 6 No. 2 1 février 2007
- [97] **EMIN CANER TUMEN, IZZET YAVUZ, DEMET SUER TUMEN, FATMA ATAKUL**  
Dental and Histologic Findings of X-linked Hypophosphatemic Vitamin D-resistant Rickets: A Case Report  
International Dental and Medical Disorders, December 2008; 1:37-42

**[98] AAMIR JALAL AL-MOSAWI**

Experience with refractory vitamin D-resistant rickets and non-17 $\alpha$  alkyl testosterone derivative anabolic agent

Expert Reviews Therapy, Vol. 2, No. 1, Pages 91-94 , January 2005

**[99] CATHERINE A. BROWNSTEIN, FELIX ADLER, CAROL NELSON-WILLIAMS\*, JUNKO IJIMA, PEINING LI\*, AKIHIRO IMURA, YOICHI NABESHIMA, MIGUEL REYES-MUGICA, THOMAS O. CARPENTER, AND RICHARD P. LIFTON\*\_**

A translocation causing increased *Klotho* level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism

PNAS \_ March 4, 2008 \_ vol. 105 \_ no. 9 \_ 3455–3460

**[100] A. DE HOTLE, J-L DUTRIEUX ET J.PH. STALENS**

Une cause rare de retard de la marche chez un enfant e 19 mois :Le rachitisme hypophosphatémique

Louvain Med. 117 :17-23,1998

**[101] EDI S TEHUTERU, MD; TARALAN TAMBUNAN, MD**

Familial hypophosphatemic rickets: report of a case

Paediatrica Indonesiana, Vol. 43 No. 3-4 • March - April 2003

- [102] **MICHAEL P. WHYTE, MICHELLE N. PODGORNIK, VALERIE A. WOLLBERG, MARK C. EDDY, and WILLIAM H. McALISTER**  
Pseudo-(Tumor-Induced) Rickets  
JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH 2001;16:1564 – 1571  
(International Dental and Medical Disorders December 2008; 1: 37-42)
- [103] **SNJEZANA M SCHÜTT, MARIUS SCHUMACHER, PAUL M HOLTERHUS, STEFANIE FELGENHAUER AND OLAF HIORT**  
Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency  
European Journal of Endocrinology (2003) 149 317–321
- [104] **MICHAEL J. ECONS, NANCY E. FRIEDMAN, PETER S. N. ROWE, MARCY C. SPEER, FIONA FRANCIS, TIM M. STROM, CLAUDINE OUDET, JOHN A. SMITH, JAMES T. NINOMIYA, BENJAMIN E. LEE, AND HEATHER BERGEN**  
A PHEX Gene Mutation Is Responsible for Adult-Onset Vitamin D Resistant Hypophosphatemic Osteomalacia: Evidence That the Disorder Is Not a Distinct Entity from X-Linked Hypophosphatemic Rickets\*  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 83, No. 10 ,3459–3462, 1998)
- [105] **CHUNG-JUNG WU, YUH-MIN SONG\* AND WAYNE HUEY-HERNG SHEU\***  
Tertiary Hyperparathyroidism in X-linked Hypophosphatemic Rickets  
Internal Medicine Vol. 39, No. 6 (June 2000)

- [106] **BARBARA A. HABER, EMIL CHUANG, WENDI LEE, AND REBECCA TAUB**

Variable Gene Expression Within Human Tyrosinemia Type 1 Liver May Reflect Region-Specific Dysplasia

HEPATOLOGY Vol. 24, No. 1, p :65-71 1996

- [107] **C. TAU, L. DEL RIO, E. PELLISA**

Hypophosphatemic rickets. Longterm treatment with phosphate and calcitriol

j.bone.2008.10.010

- [108] **TAKAFUMI MURAYAMA, DDS, PHD,A REIKO IWATSUBO, DDS, PHD,B SHIGEHISA AKIYAMA, DDS,C ATSUO AMANO, DDS, PHD,D AND ICHIJIRO MORISAKI, DDS, PHD,E OSAKA, JAPAN\***

Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: Dental findings and histologic study of teeth

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; vol 90,n°3:310-6

- [109] **B.ALLIOT-LICHT ,V. ARMENGOL, S. DAJEAN-TRUTAUD, D. MARION**

Facteurs étiologiques généraux de la pathologie pulpodentinaire

EMC-Dentisterie 1 (2004) 312–325

**[110] H.JASPER AND H.CASSINELLI**

Growth hormone treatment and insuline-like growth factor plasma levels in patients with hypophosphatemic rickets

Journal of clinical endocrinology and metabolism,. 1993. vol. 6, n°2, 179-184.

**[111] D.J.PETERSEN, A.M.BONIFACE, F.W.SCHRANCK, RC.RUPICH AND M.R.WHITE**

X-linked hypophosphatemic rickets : a study( with litterature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy

Journal of bone and mineral research. 1992 vol n°6. 583-597..

**[112] ARNOLD H. SLYPER, JOSEPH L. SHAKER, JOHN G. THOMETZ AND KENNETH MCCORMICK,**

Osteomalacia with hypophosphatemia and hypercalciuria: A possible new variant of osteomalacia

The Journal of Pediatrics 1995 Volume 127, Number 1 :105-9

**[113] MICHEL LAROCHE ET JEAN-FREDERIC BOYER**

Diabète phosphorés, réabsorption tubulaire du phosphore, phosphatonines

Revue du Rhumatisme Volume 72, Issue 9, October 2005, Pages 789-795

- [114] **R.J. WALTON AND O.L. BIJVOET**  
Normogram for derivation of renal threshold phosphate concentration,  
Lancet 2 (1975), pp. 309–310
- [115] **C. Tau, L. Del Río, E. Pellisa**  
Hypophosphatemic rickets. Longterm treatment with phosphate and  
calcitriol  
j.bone.2008.10.010
- [116] **SANDRO F. FUCENTESE,<sup>1</sup> THOMAS J. NEUHAUS,<sup>2</sup> LEONHARD  
E. RAMSEIER,<sup>1</sup> AND G. ULRICH EXNER<sup>1</sup>**  
Metabolic and orthopedic management of X-linked vitamin D-resistant  
hypophosphatemic rickets  
Journal of Children's Orthopaedics. 2008 August; 2(4): 285–291.
- [117] **TASOULA TSILCHOROZIDOU, JOHN G YOVOS**  
Hypophosphataemic osteomalacia due to de Toni-Debre-Fanconi  
syndrome in a 19-year old girl  
HORMONES 2005, 4(3):171-176
- [118] **CEBOTARU Valeriu ; KAUL Sadhana ; DEVUYST Olivier ; HUI CAI ;  
RACUSEN Lorraine ; GUGGINO William B. ; GUGGINO Sandra E.**  
High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CIC-5  
knockout mouse model of Dent's disease  
Kidney international 2005, vol. 68, no2, pp. 642-652

- [119] **NICCOLO PARRI A,B, GIUSEPPE INDOLFI A,B, GIOVANNI POGGI A,B, MARI ALICE DONATI A,B, SERENA GASPERINI A,B, ELENA PROCOPIO A,B, MASSIMO RESTI**  
LIVER DISEASE AND HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS:  
SUSPECT TYROSINEMIA TYPE-1  
Digestive and Liver Disease 38 (2006) A87–A120
- [120] **C.J.L. KOELINK , P. VAN HASSELT , A. VAN DER PLOEG , M.M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK F.A. WIJBURG , C.M.A. BIJLEVELD , F.J. VAN SPRONSEN**  
Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer?  
Molecular Genetics and Metabolism 89 (2006) 310–315
- [121] **G.S.RCUSZ, G.MILTÉMYI, G.STUBMYA, A.SZABO, C.HORRATH, D..J.BIRD, F.PETER AND T.TULASSAY**  
X-linked hypophosphatemia : effects of treatment with recombinant human growth hormone  
Pediatric nephrology, 1997, vol.11, 573-577.
- [122] **BARONCELLI GI,G SAGGESE AND S BARSANTI**  
Growth hormone treatment of X-linked hypophosphatemic rickets  
Archives de Pédiatrie Volume 5, Supplement 4, 1998, Pages S360-S363

[123] **S.W.KOOK, A.BINET, A.DANEMAN**

Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemic rickets : its relationship to treatment. Kidney function, and growth

Clinical investigation medicine, Vol.17, n°2, 123-134

[124] **REUSZ GS, HOYER PF, LUCAS M, KROHN HP, EHRICH JHH, BRODEHL J (1990)**

X-linked hypophosphatemia: treatment, height, gain and nephrocalcinosis.

Arch Dis Child 65:1125 - 1128

[125] **REUSZ GS, LATTA K, HOYER PF, BYRD D J, EHRICH JHH, BRODEHL J(1990)**

Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis and phosphate treated hypophosphatemic rickets.

Lancet 335:1240-1243

[126] **KRUSE K, HINKEL GK, GRIEFAHN B.**

Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X linked hypophosphataemic rickets.

Eur J Pediatr 1998;157:894-900.

[127] **ROOT AW, DIAMOND FB JR.**

Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent.

Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders,2002. p. 646.

[128] **Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias.In: Scriver CR(ed).**

The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.

8th ed. McGraw-Hill, 2001. pp. 5039-67.

[129] **JEROME.HARAMBAT@CHU-BORDEAUX.FR**

La Cystinose

[www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/La\\_Cystinose.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/La_Cystinose.pdf)

الأرخاذ الفيتامينية المقاومة  
مع عوز فوسفاتي  
بصدد عشر حالات مع تحليل الأدبيات

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة : مريم بركوش  
المزادة في: 18 يونيو 1982 بباريس

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الرخذ – فيتاميني مقاوم – داء السكري الفوسفاتي – عوز فوسفاتي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: عبد العالي بنتاهيلا  
أستاذ في طب الأطفال  
السيد: حسن آيت أو عمر

أستاذ في طب الأطفال  
السيد: التهامي بنوشان  
أستاذ في طب الأطفال  
السيد: أحمد كوزي  
أستاذ في طب الأطفال