

Perspectives de prise en charge des rachitismes vitamino-résistants

Anya Rothenbuhler, Catherine Chaussain, Caroline Silve,
Peter Kamenicky, Philippe Wicart, Federico Di Rocco,
Karine Briot, Agnès Linglart

agnes.linglart@aphp.fr

Centre de référence des maladies rares du métabolisme
du calcium et du phosphore

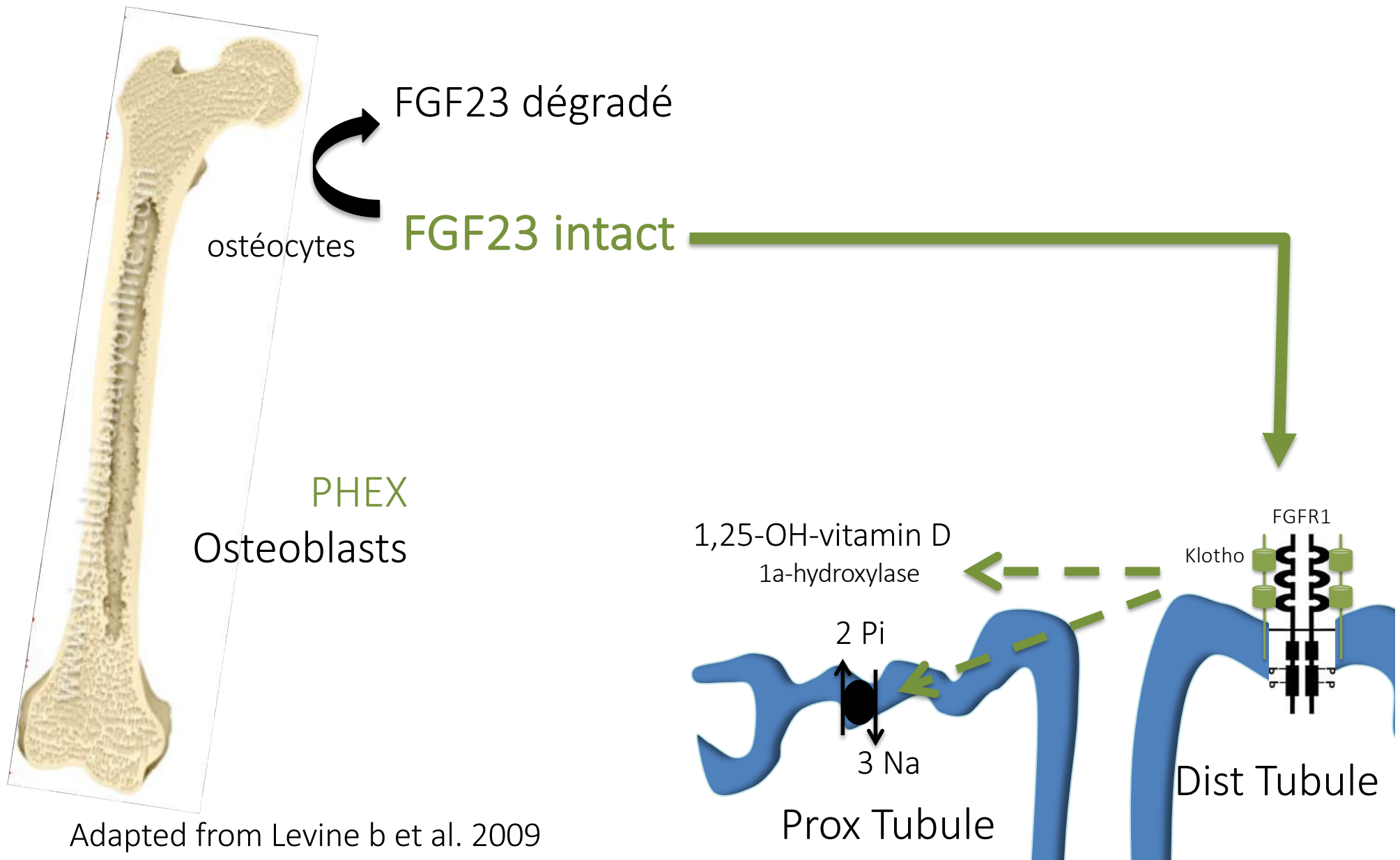
Plateforme d'Expertise des Maladies Rares Paris Sud

INSERM U1169 et endocrinologie pédiatrique

Hôpital Bicêtre, Paris, France

1. Physiopathologie de l'hypophosphatémie héréditaire
2. Diagnostic du XLH
3. Evolution du XLH pendant l'enfance avec le traitement conventionnel
4. Nouveaux traitements

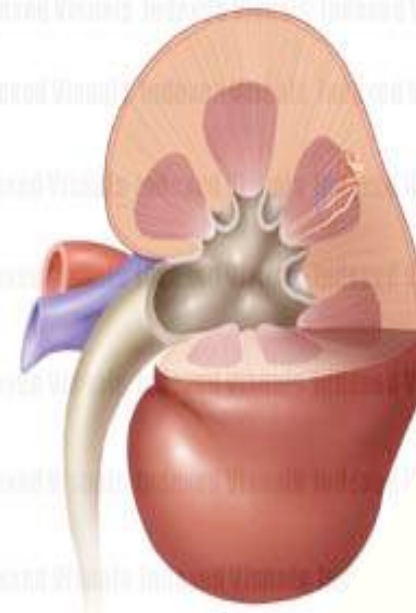
FGF23 et le contrôle de la phosphatémie



Adapted from Levine b et al. 2009



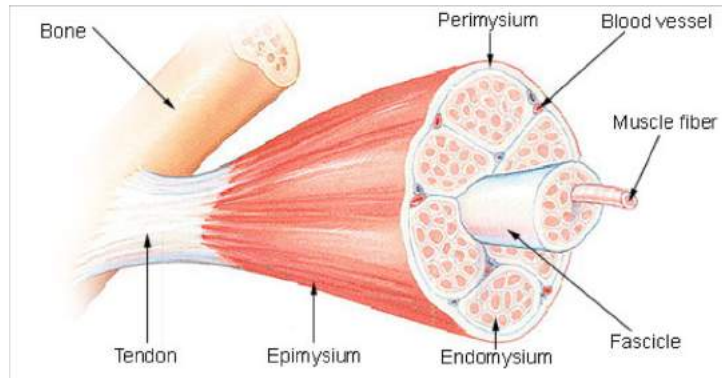
↑↑ circulating
FGF23



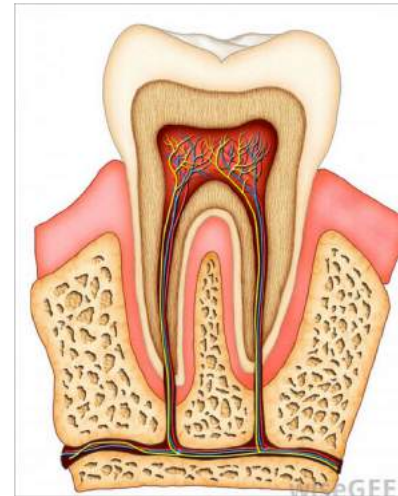
Proximal Tubule

↑ PO_4 excretion
↓ $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}$

Hypophosphatemia
Rickets/Osteomalacia

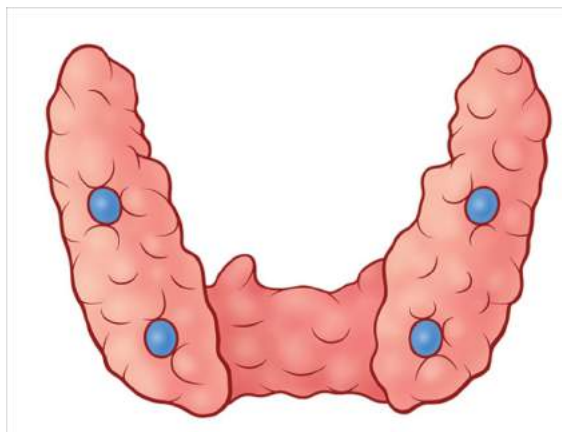


Muscle



Tooth

↑↑ circulating
FGF23

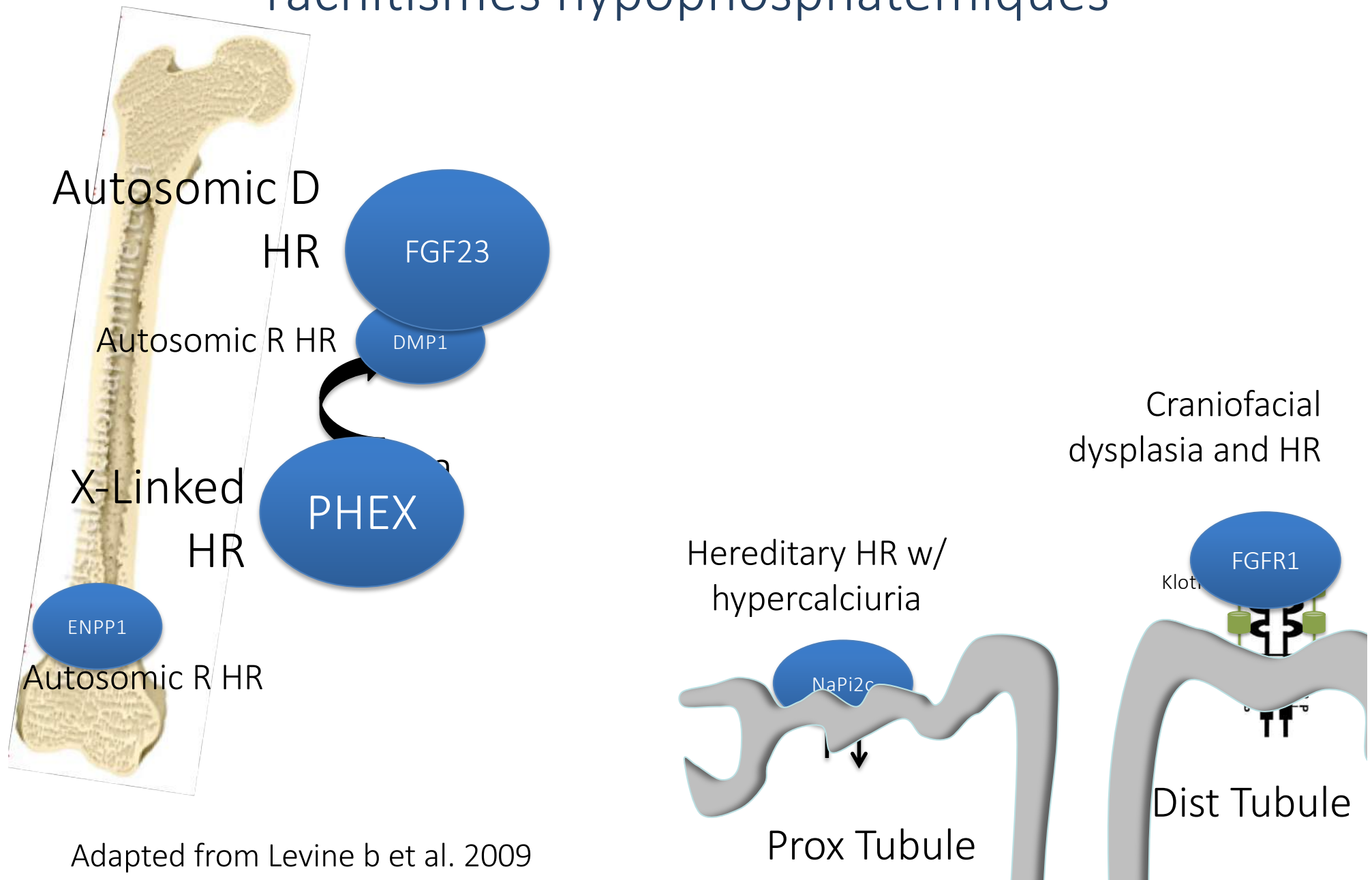


Suppresses PTH secretion

Bone



Défauts moléculaires associés aux rachitismes hypophosphatémiques



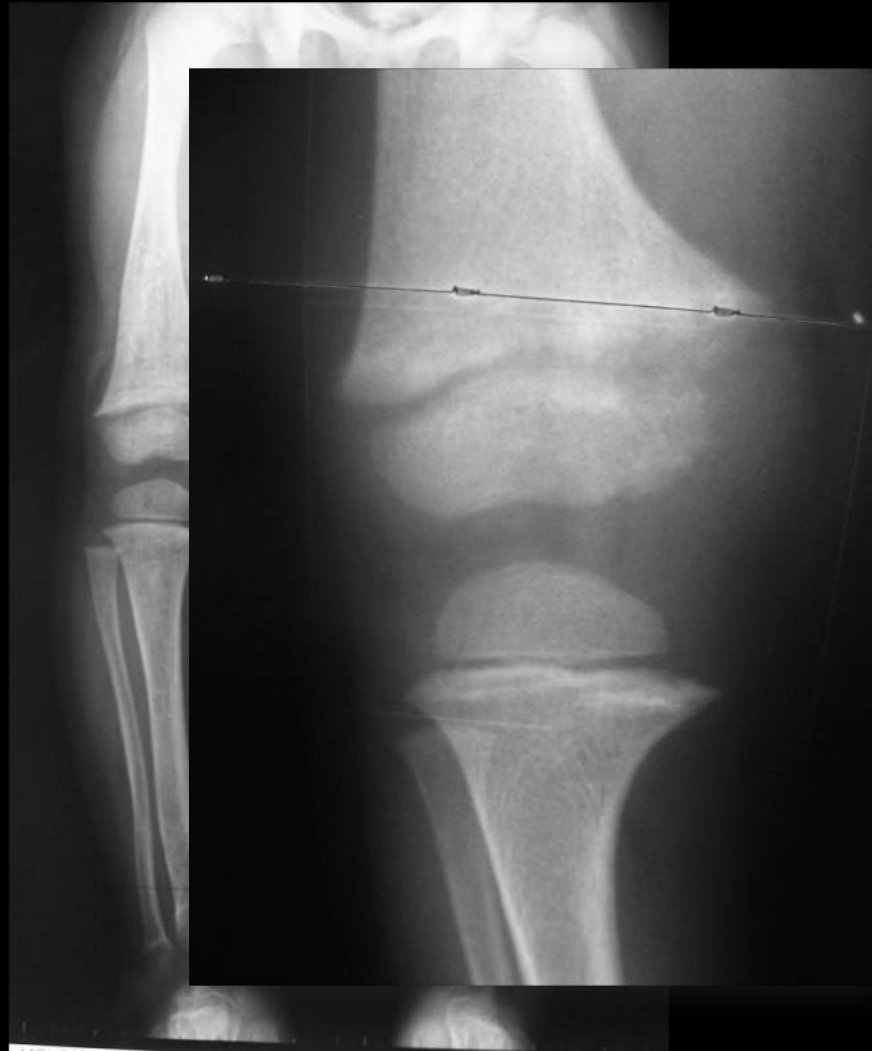
Adapted from Levine b et al. 2009

1. Physiopathologie de l'hypophosphatémie héréditaire
2. Diagnostic du XLH
3. Evolution du XLH pendant l'enfance avec le traitement conventionnel
4. Nouveaux traitements

X-rays

Rickets without bone resorption

Rickets + low-nl PTH
XLHR



Rickets + elevated PTH
1-a-hydroxylase deficiency



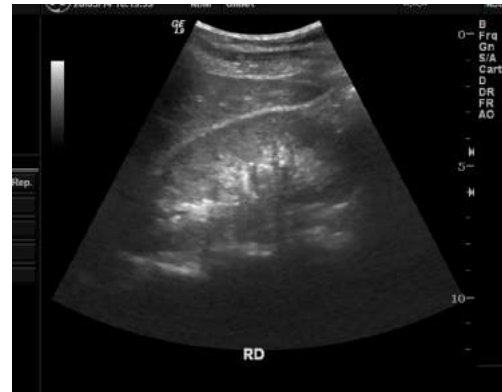
Severity is variable



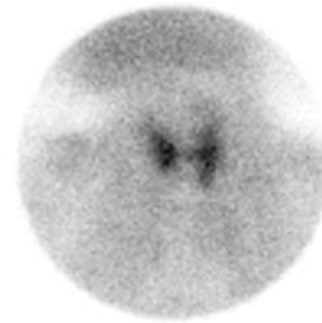
Adultes



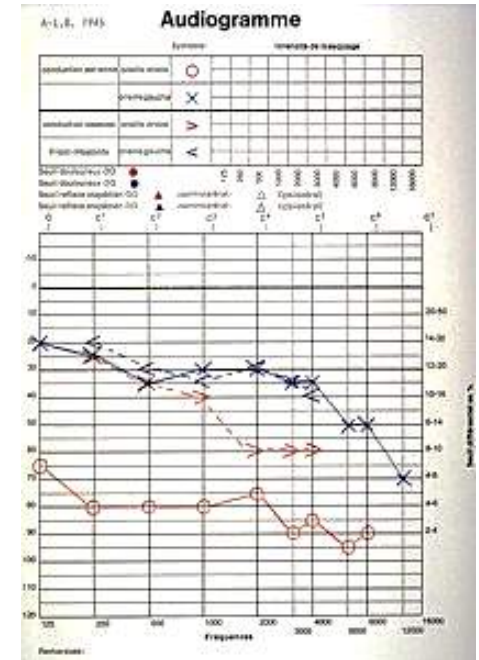
Pseudofractures



Nephrocalcinosis



Hyperparathyroidism



Hearing loss

Bone pain and rheumatologic issues

Arthrosis

Enthesopathy



Leg deformities



Osteomalacia



Profil clinique et biochimique du XLH

Au diagnostic

Mutation PHEX

FGF23 intact détectable ou élevé

Phosphate urinaire élevé

TRP bas (inapproprié)

Phosphate sérique bas

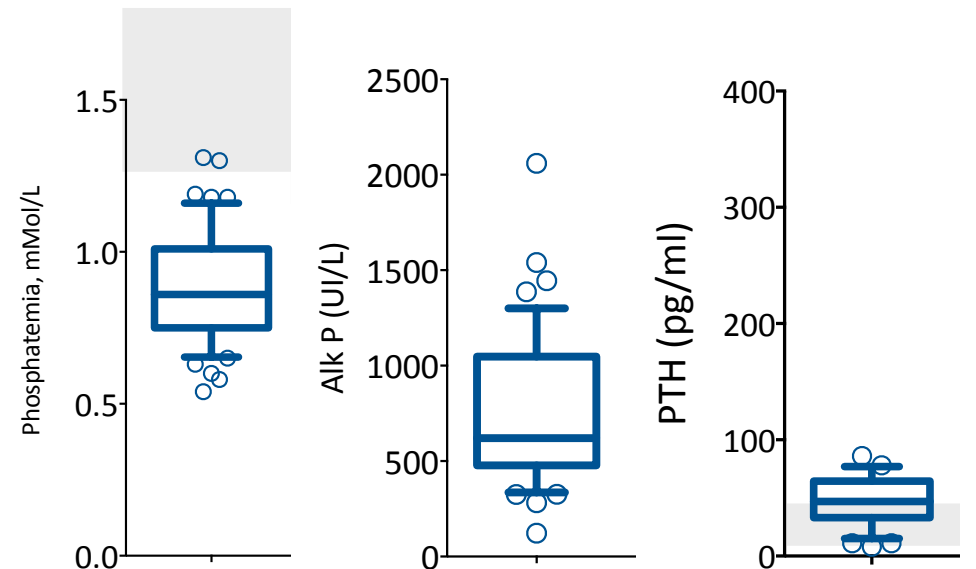
Phosphatase alcaline élevée

1,25 (OH)₂ vitamin D basse

Calcium urinaire indétectable

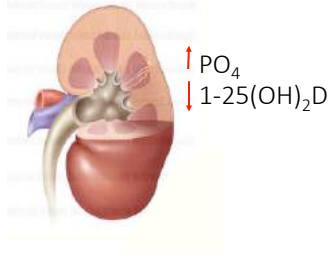
Calcémie normale

PTH normal/limite sup (inappropriée)



PTH: 47 ± 20 pg/ml
Min: 8 Max: 86

Proximal Tubule



Traitement conventionnel du XLH

= compenser les atteintes rénales

Croissance
Guérir le rachitisme
Minéralisation os et dents

Vitamin D analogues

Phosphate supplements

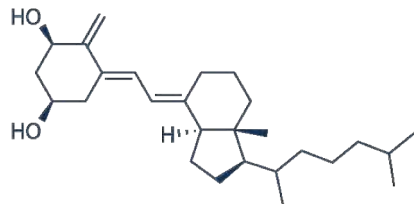
Eviter

Hypercalciurie
Nephrocalcinose

Eviter

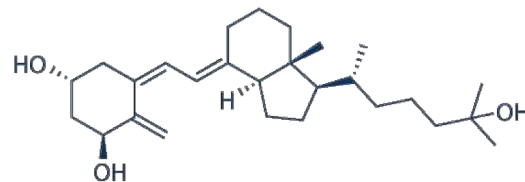
Hyperparathyroïdie

	Childhood	Adolescence	Adjusted on
Alfacalcidol ug/day	1.4 (1-2)	2.2 (1-3)	Alk.Phos. Growth, U. Ca+
Phosph. Suppl. mg/kg/d	64 (40-70) 3 to 4 times/day	36 (30-50) 3 times/day	Kg PTH



Alfacalcidol

Half-life 3-12h



Calcitriol

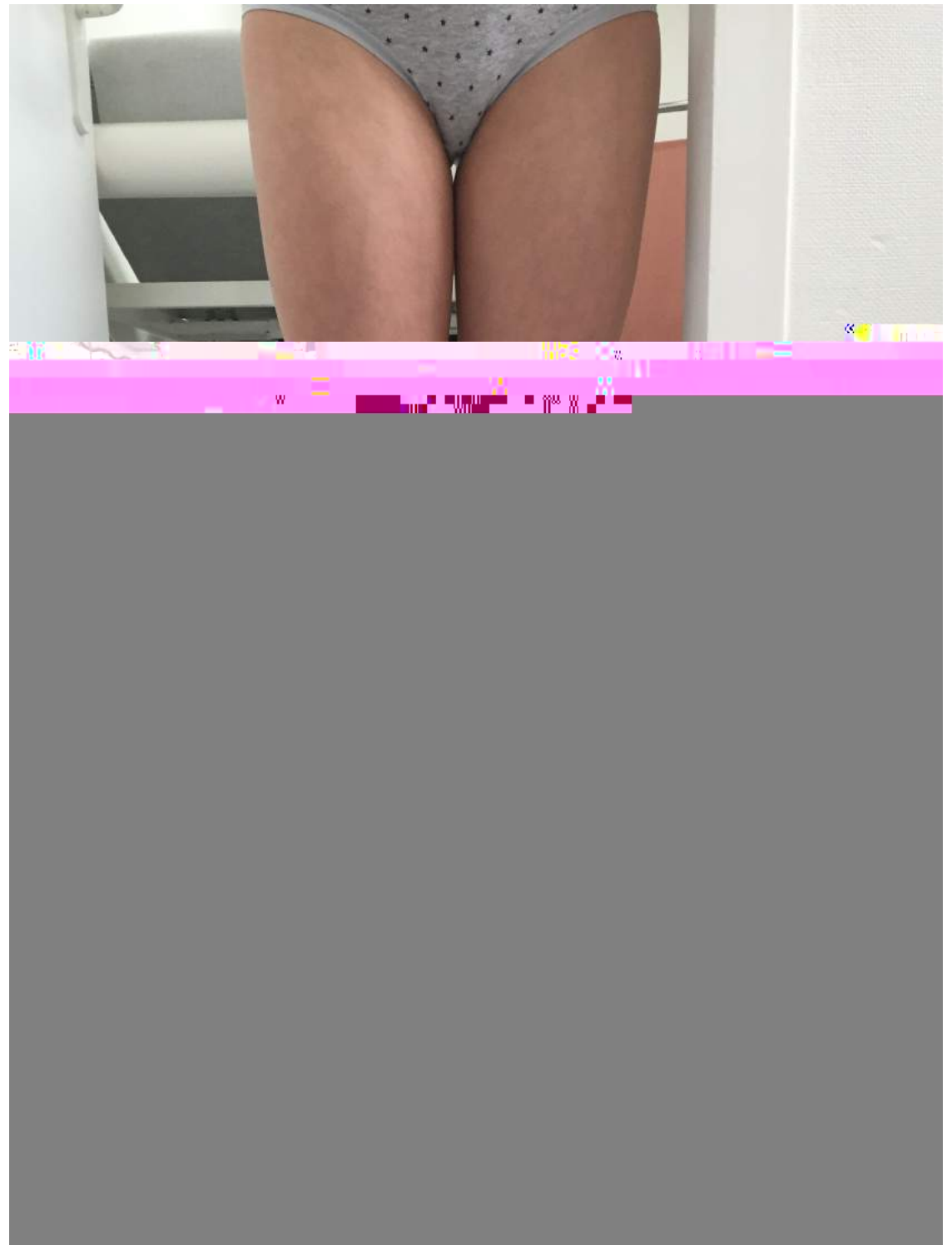
Half-life 5-8 h



Phosphoneuros

1. Physiopathologie de l'hypophosphatémie héréditaire
2. Diagnostic du XLH
3. Evolution du XLH pendant l'enfance avec le traitement conventionnel
4. Nouveaux traitements

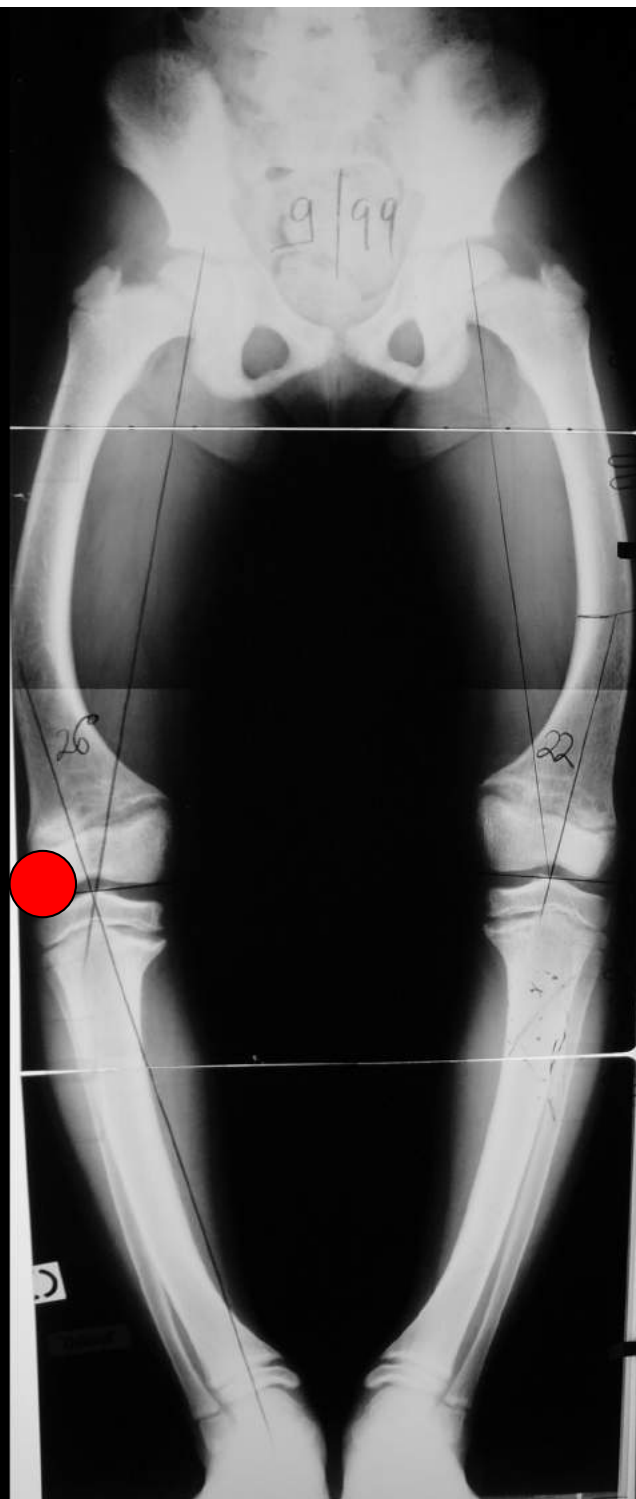
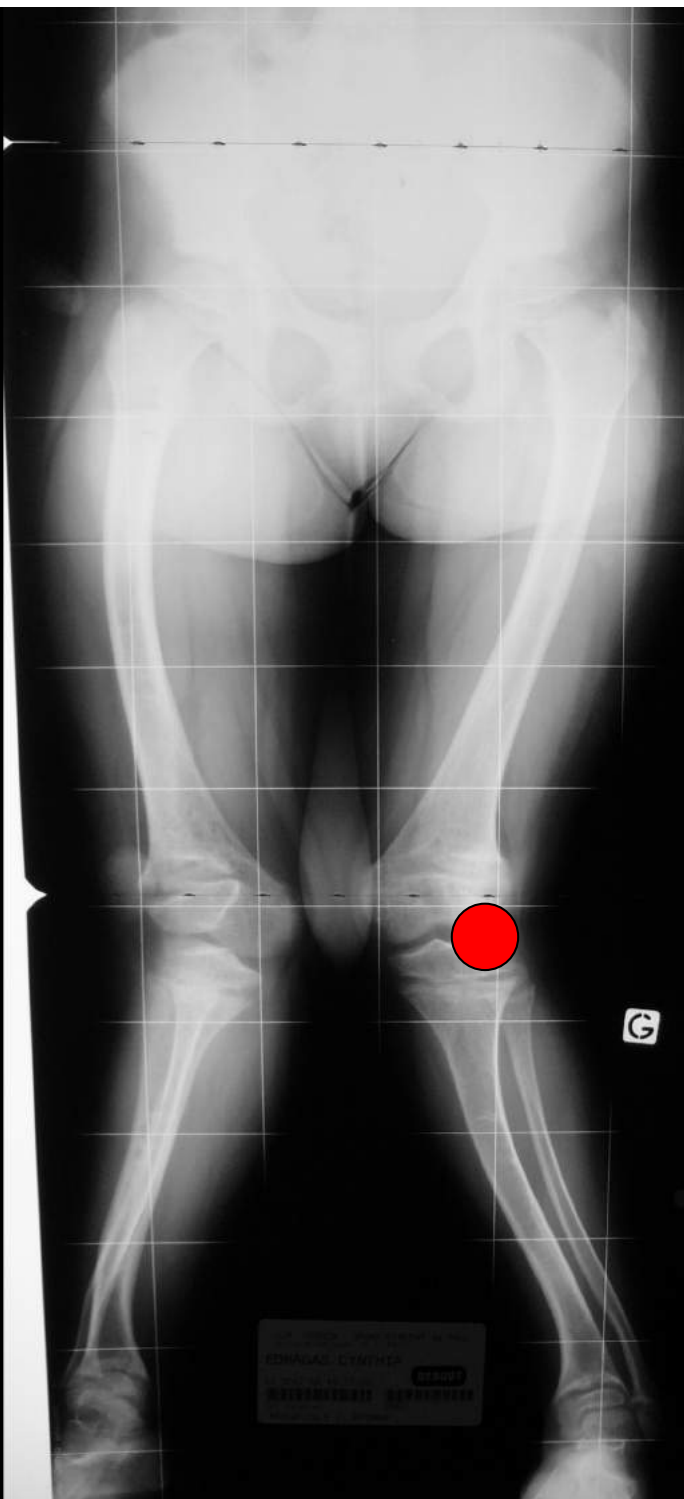
Manon, 12 years old
Started the treatment at the age of
9 months
Daughter of an affected father
No leg bowing, normal walking





Persistent leg bowing
Long term consequences





Corrective surgery in XLH

	Diagnosis	5 years	10 years	Near adult height
	N= 90	N= 68	N= 58	N= 41
Corrective leg surgery	3.3%	3%	6.9%	31.7%

In a series of 49 patients who had surgery

At a mean age of 13,4 ans [± 5]

Recurrence of rickets and leg bowing

- 46% if surgery was before the age of 11
- 25% if surgery was between 11 and 15
- 19% if surgery was after the age of 15

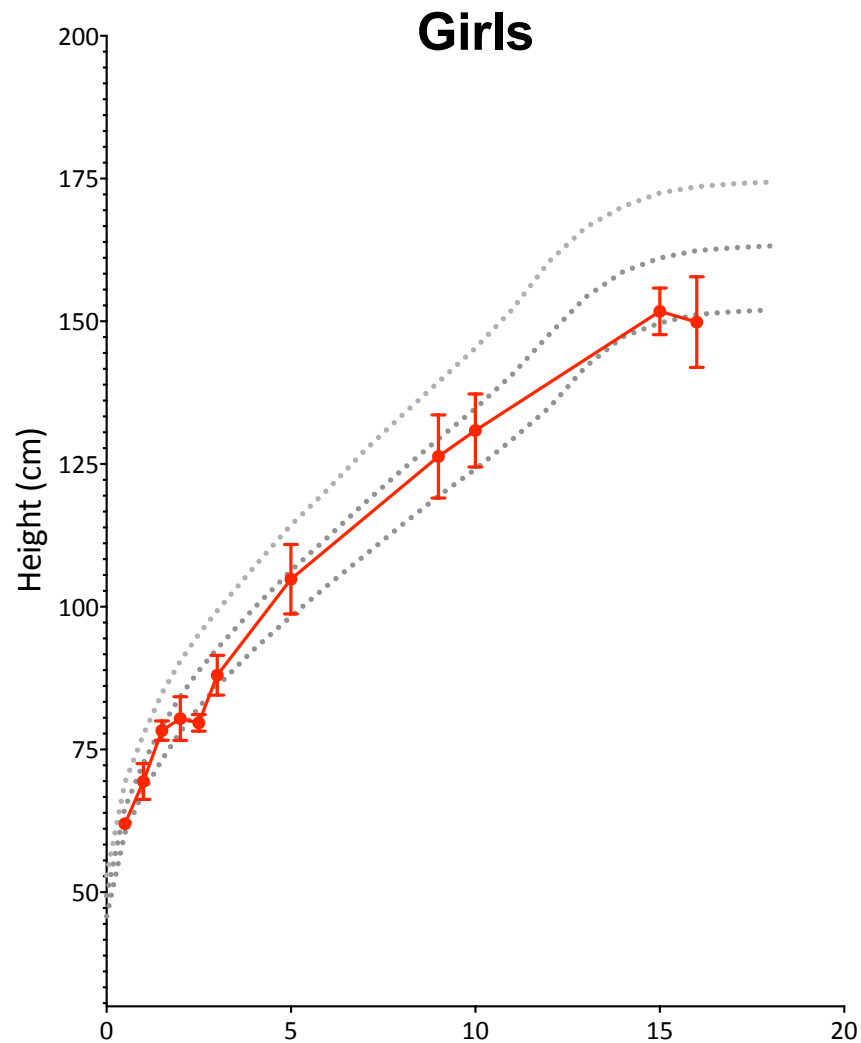
of 2nd surgery

2,0 [± 0.9]

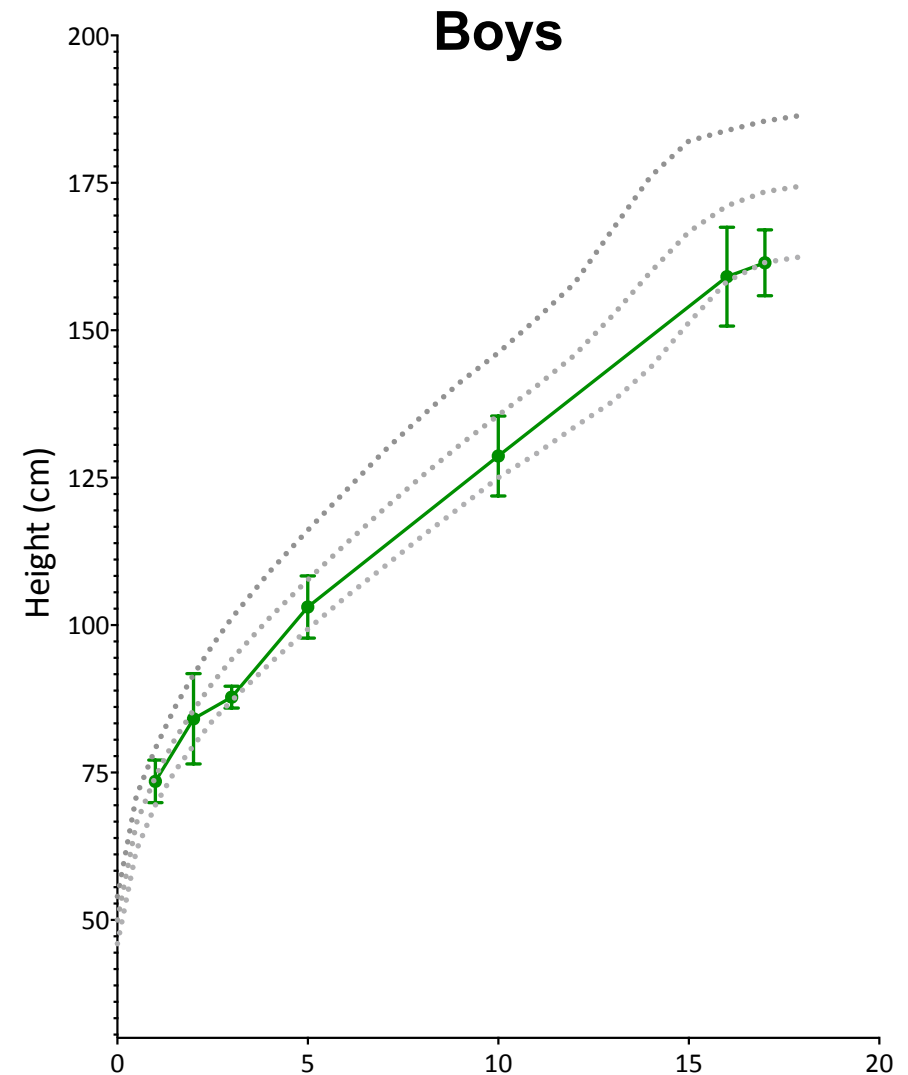
1,7 [± 0.9]

1,2 [± 0.35]

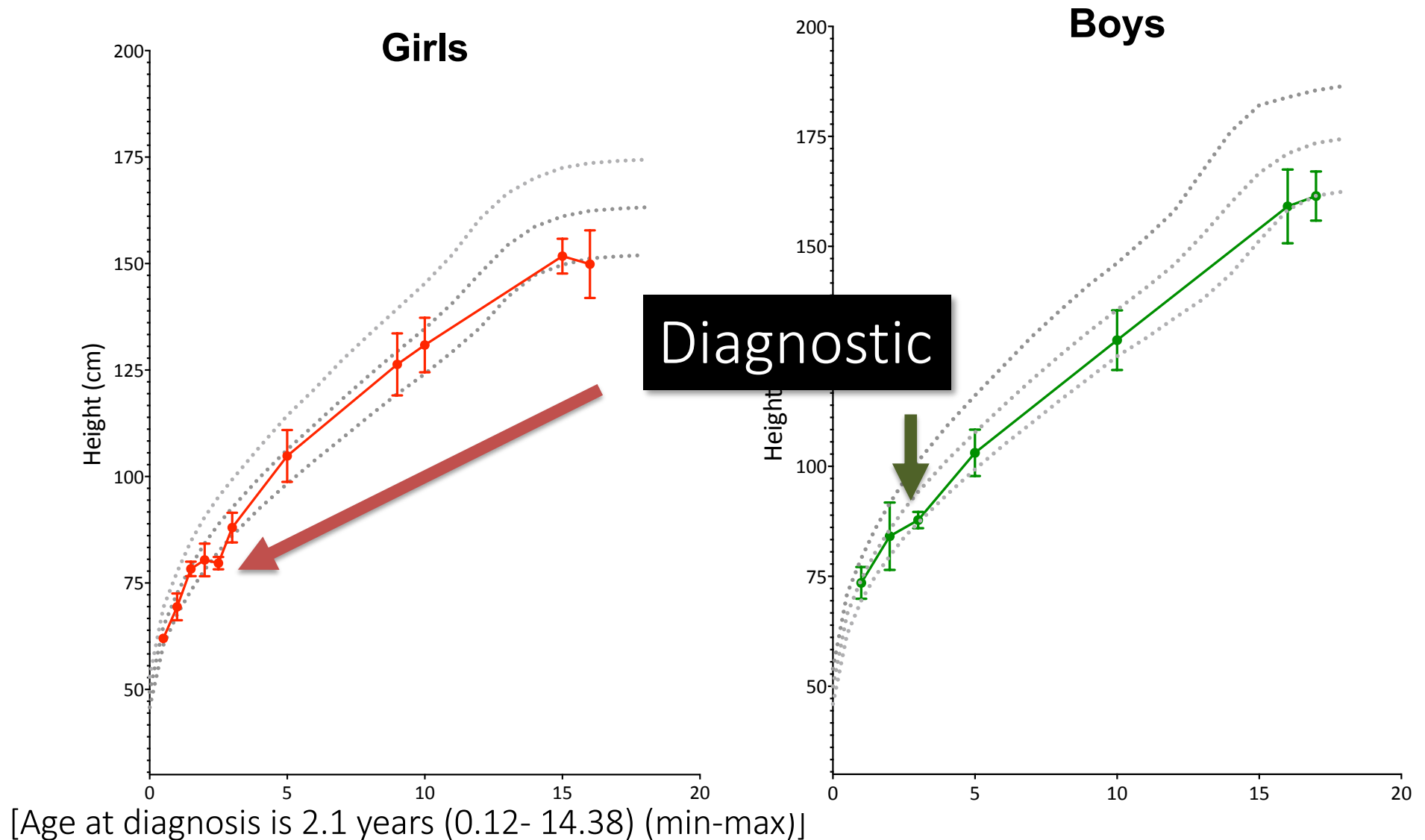
La croissance des patients sous traitement



[Age at diagnosis is 2.1 years (0.12- 14.38) (min-max)]



Le traitement accélère la vitesse de croissance



Mais ne permet pas un rattrapage complet du capital de croissance

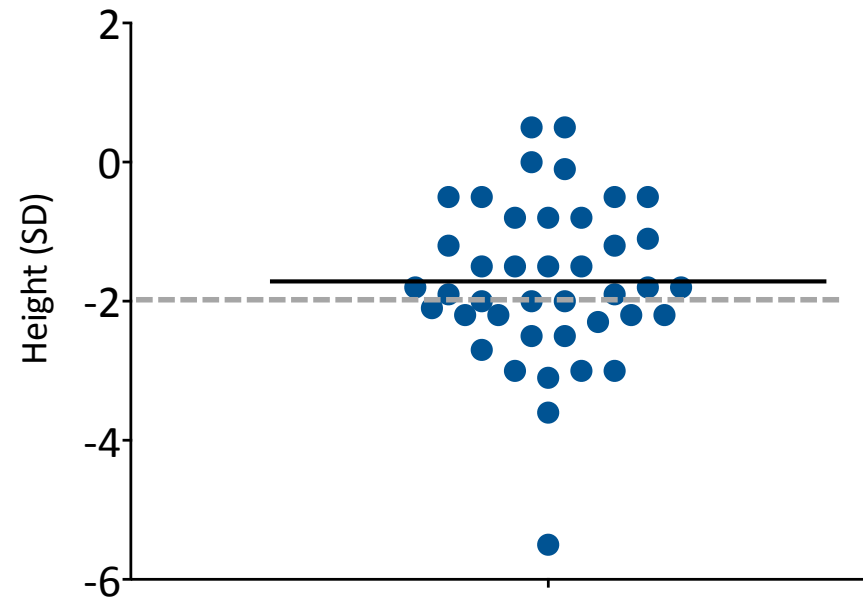
41 patients sous vitamin D analogues et Pi depuis
l'âge de 2.1 ans
Dans le même centre

La taille finale :

159.6 cm (155.2-163.9) Hommes

150.8 cm (148.5-152.5) Femmes

-1.7 SD $\pm$ 1.1



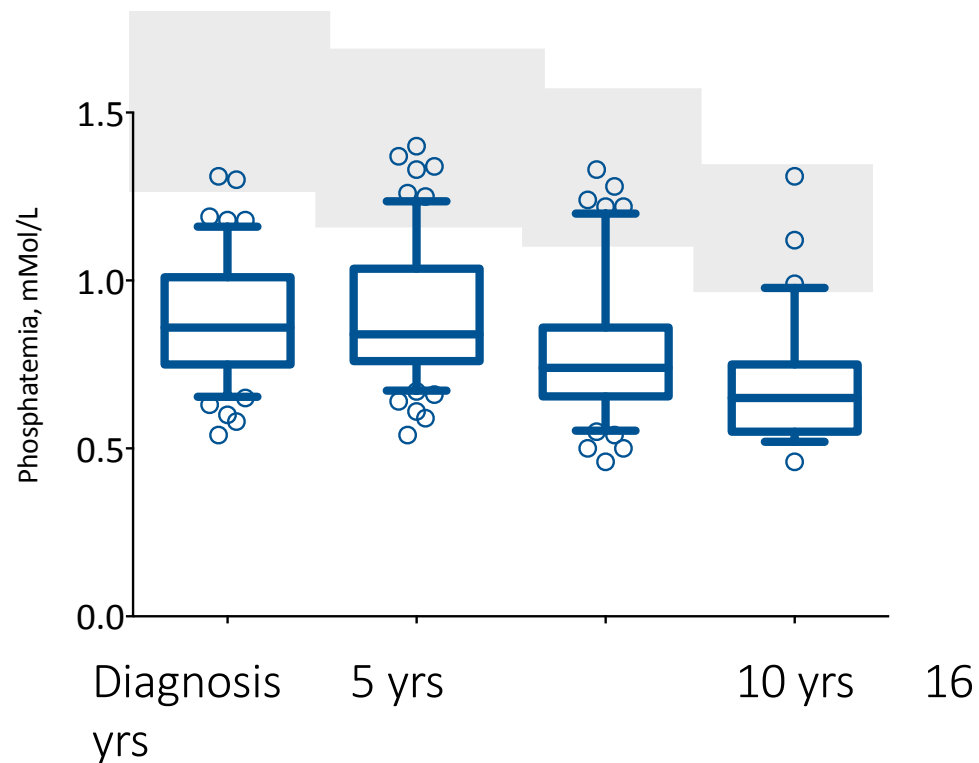
18/41 des jeunes adultes ont une TF $\leq$ -2SD

-1.08 SD Verge et al. NEJM 1991

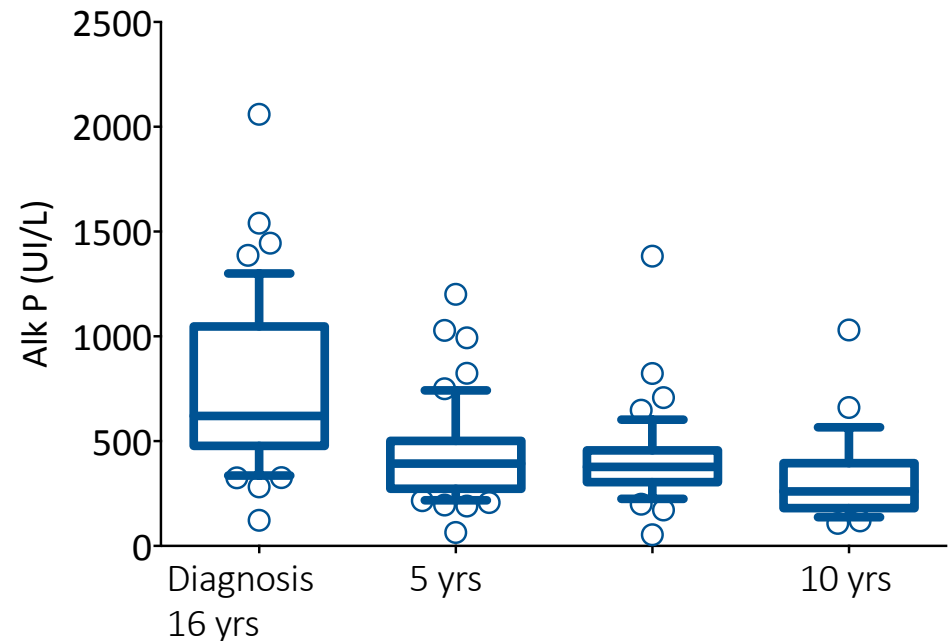
-2.8 SD Živičnjak Pediatr Nephrol 2011

-1.8 SD (girls) Sochett 2008

Le traitement conventionnel ne restaure pas la perte rénale de phosphate



Fasting phosphate



Mais normalise les phosphatases alk...

Le traitement actuel est insatisfaisant

La moitié des patients ont une taille normale

7/10 n'ont pas eu de chirurgie correctrice

Les dents sont normales à la fin de la croissance

Les adolescents

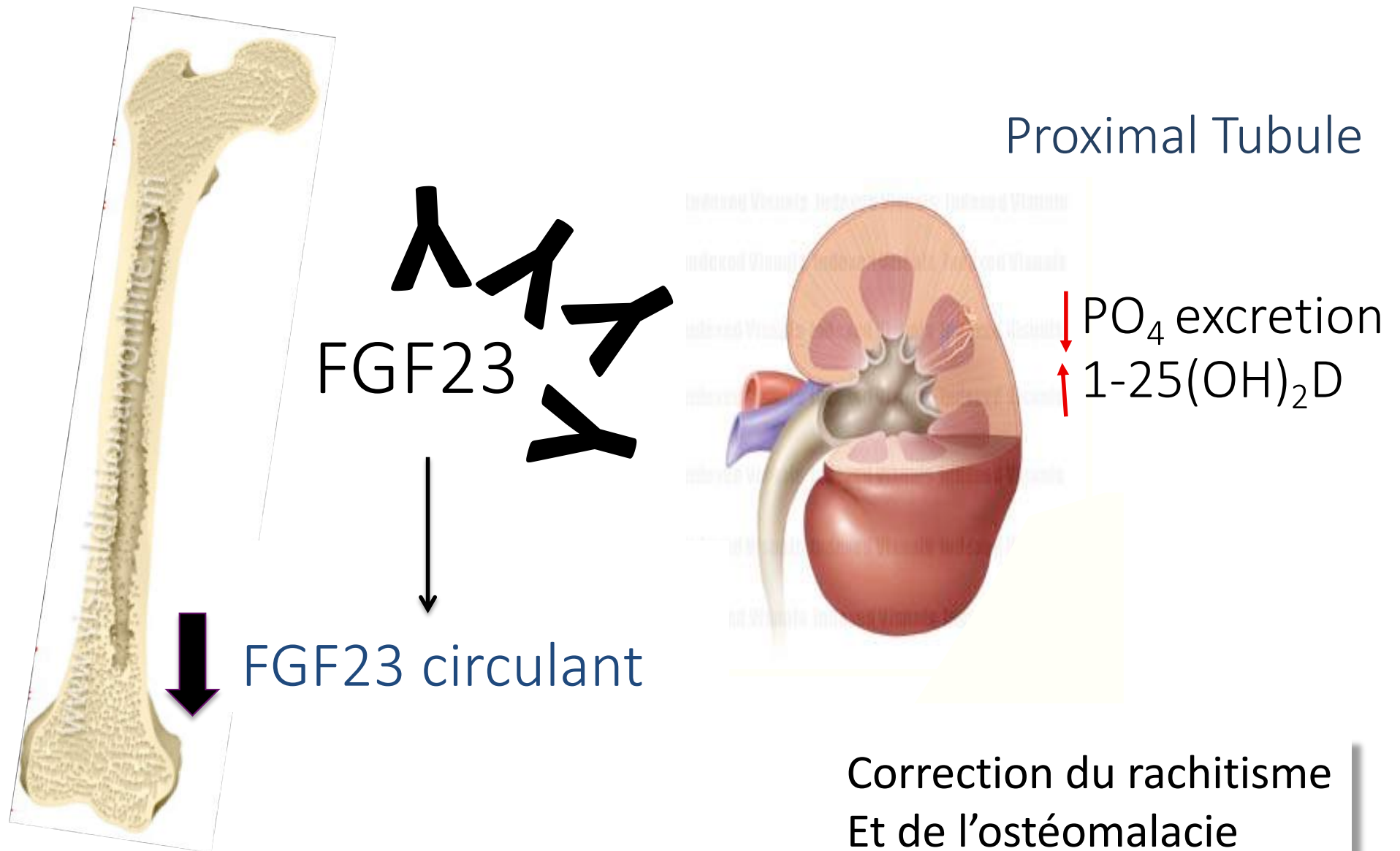
- La moitié ont une petite taille
- 77% ont des douleurs osseuses (Cohort of Bicêtre)
- 64% ont des douleurs articulaires,
- 41% ont une limitation de la mobilité
(web-based questionnaire filled out by the parents)

Les adultes

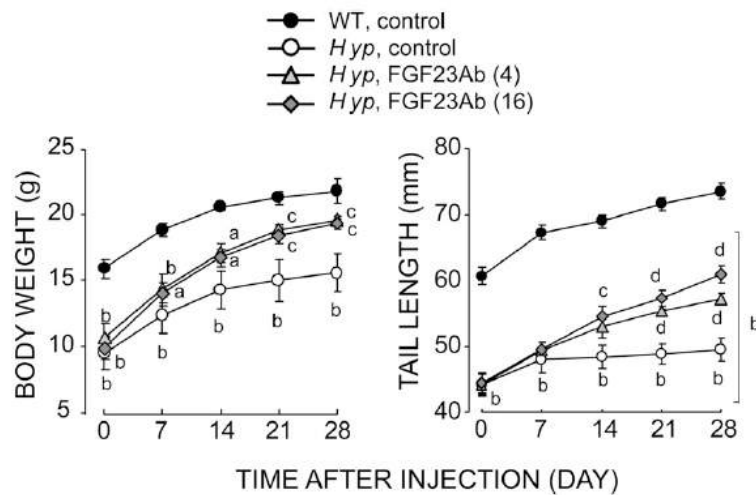
- Qualité de vie plus basse que la population
- QdV identique à PR
- Fonctions et mobilité diminuées par rapport à la spondyloarthrite ankylosante
(Che, Briot, Linglart, Roux EJE, 2015)

1. Physiopathologie de l'hypophosphatémie héréditaire
2. Diagnostic du XLH
3. Evolution du XLH pendant l'enfance avec le traitement conventionnel
4. Nouveaux traitements

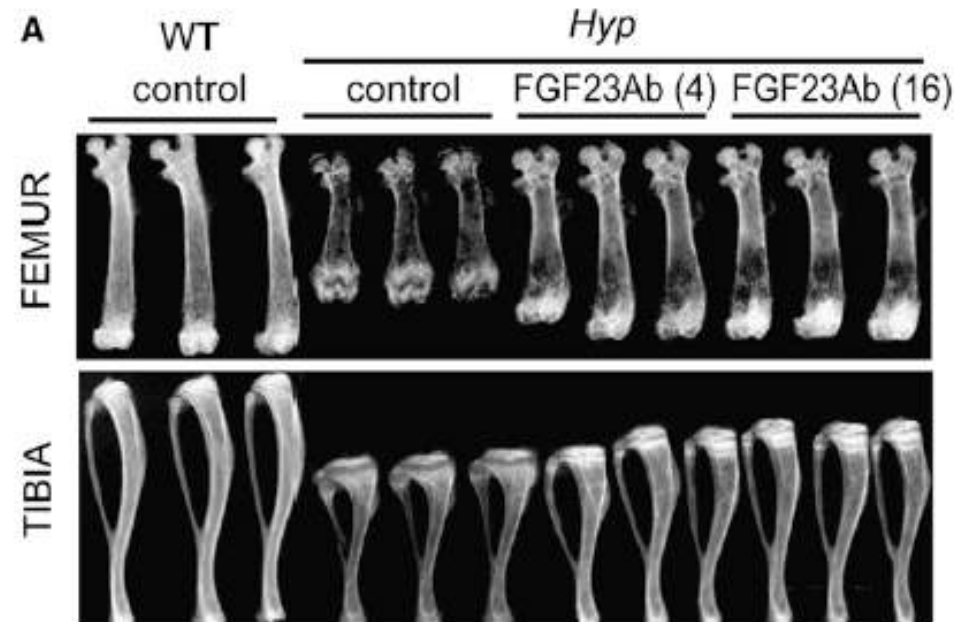
KRN23, anticorps monoclonal anti-FGF23



anti-FGF23 et souris *Hyp*



	WT	Hyp	Anti-FGF23
Pi (mg/dl)	7.6 ± 0.3	5.1 ± 0.2	7.6 ± 0.4
1.25OHD (pg/ml)	139 ± 14	137 ± 8	1007 ± 19



THERAPEUTIC EFFECTS OF ANTI-FGF23 ANTIBODIES IN HYP MICE

AONO ET AL.

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, 2009

Essai de phase 1, anti-FGF23 chez 38 adultes

Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia

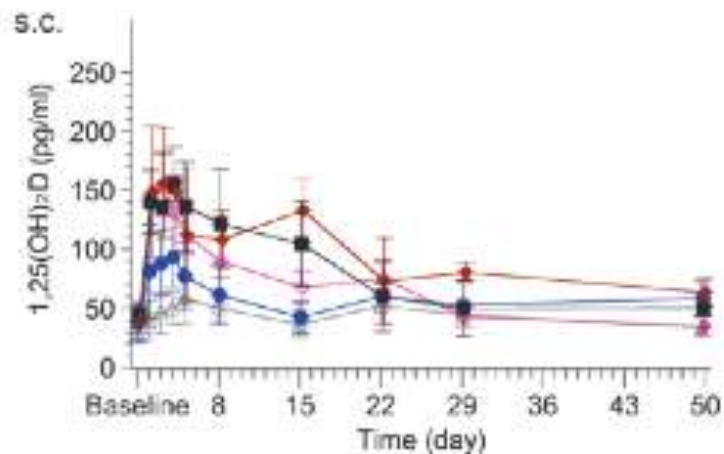
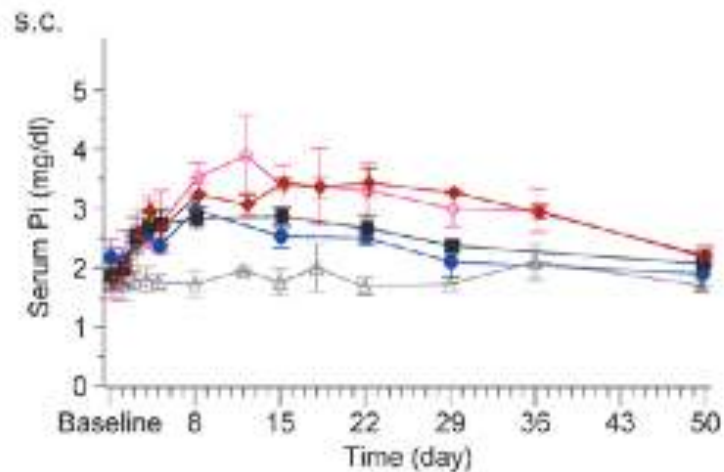
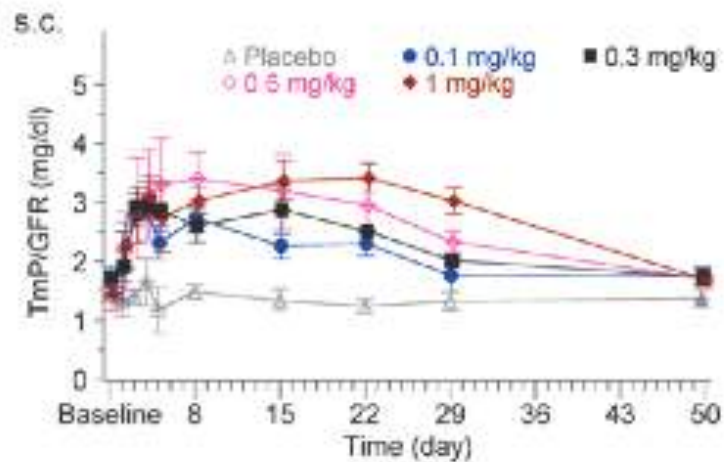
Thomas O. Carpenter,¹ Erik A. Imel,² Mary D. Ruppe,³ Thomas J. Weber,⁴ Mark A. Klausner,⁵
Margaret M. Wooddell,⁵ Tetsuyoshi Kawakami,⁵ Takahiro Ito,⁵ Xiaoping Zhang,⁵
Jeffrey Humphrey,⁵ Karl L. Insogna,¹ and Munro Peacock²

The Journal of Clinical Investigation <http://www.jci.org> Volume 124 Number 4 April 2014

Phase 1, double-blind, randomized, placebo
controlled, single-dose study of KRN23 in XLH-adults

22 adultes XLH: une dose de KRN23

16 adultes XLH: une dose de placebo



Amélioration dose-dépendante

- de la réabsorption du phosphate U
- de la phosphatémie
- des taux de 1,25OHD₂

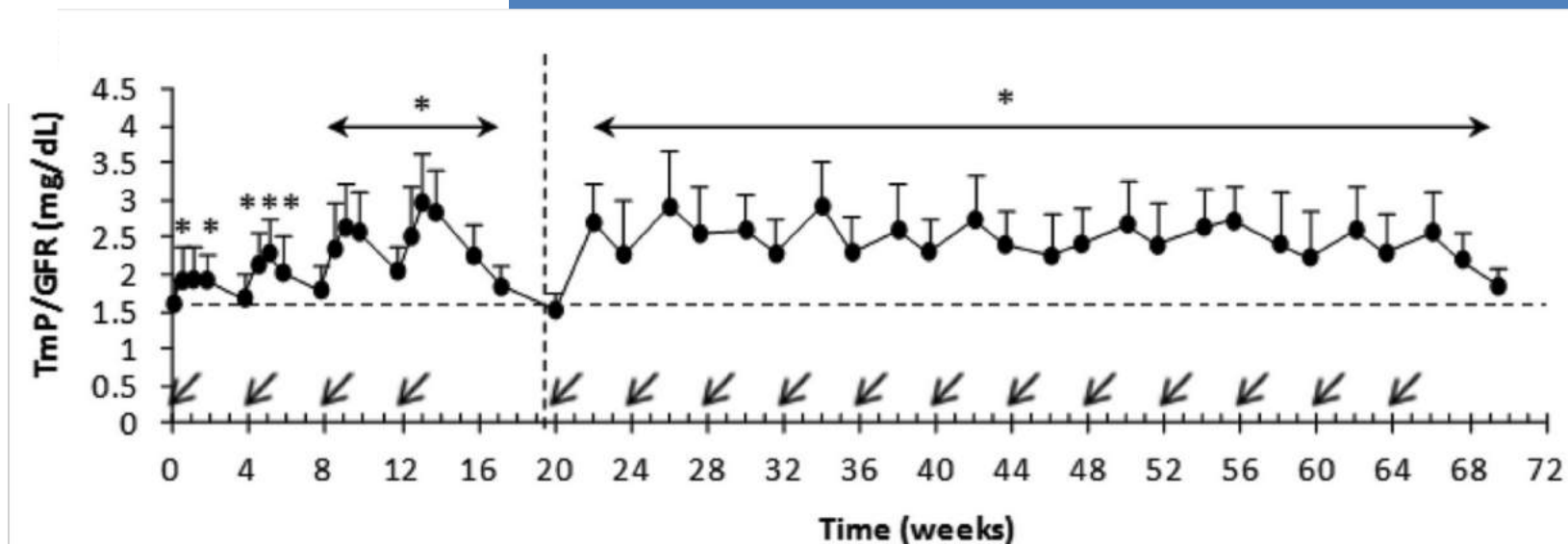
Essai de phase 1/2 anti-FGF23 chez 28 adultes

Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23

Erik A. Imel, Xiaoping Zhang, Mary D. Ruppe, Thomas J. Weber, Mark A. Klausner, Takahiro Ito, Maria Vergeire, Jeffrey S. Humphrey, Francis H. Glorieux, Anthony A. Portale, Karl Insogna, Munro Peacock, and Thomas O. Carpenter

Phase 1/2 open-label, dose-escalation study

Amélioration de la réabsorption tubulaire du P



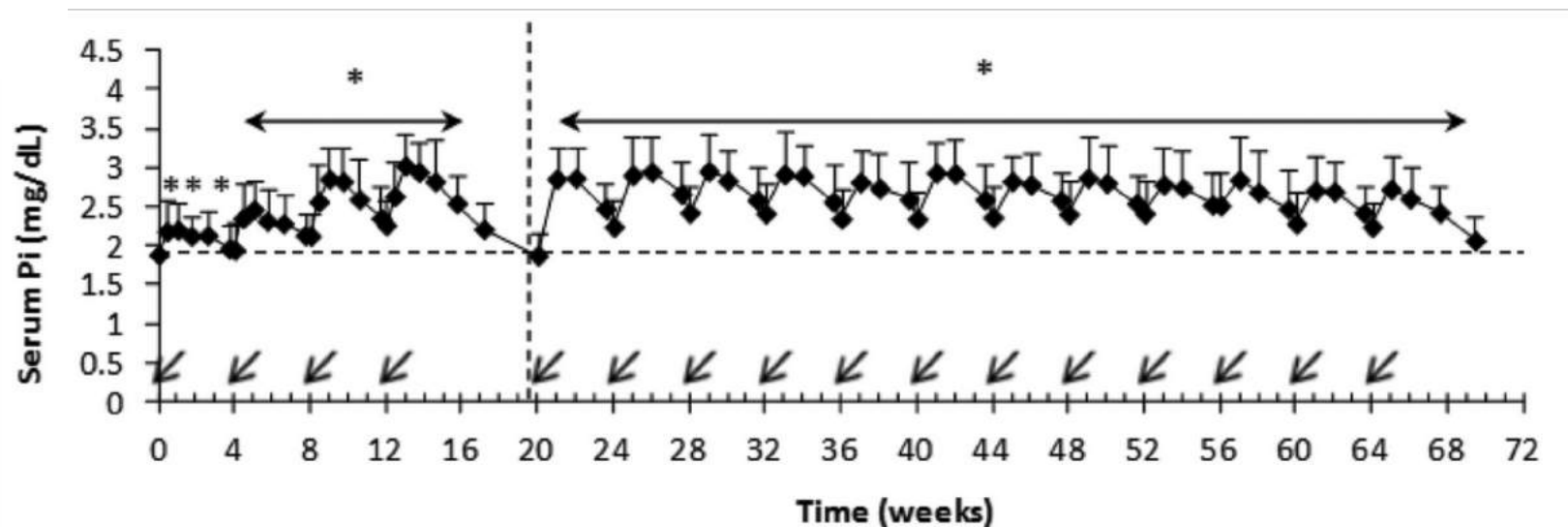
Essai de phase 1/2 anti-FGF23 chez 28 adultes

Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23

Erik A. Imel, Xiaoping Zhang, Mary D. Ruppe, Thomas J. Weber, Mark A. Klausner, Takahiro Ito, Maria Vergeire, Jeffrey S. Humphrey, Francis H. Glorieux, Anthony A. Portale, Karl Insogna, Munro Peacock, and Thomas O. Carpenter

Phase 1/2 open-label, dose-escalation study

Amélioration de la phosphatémie



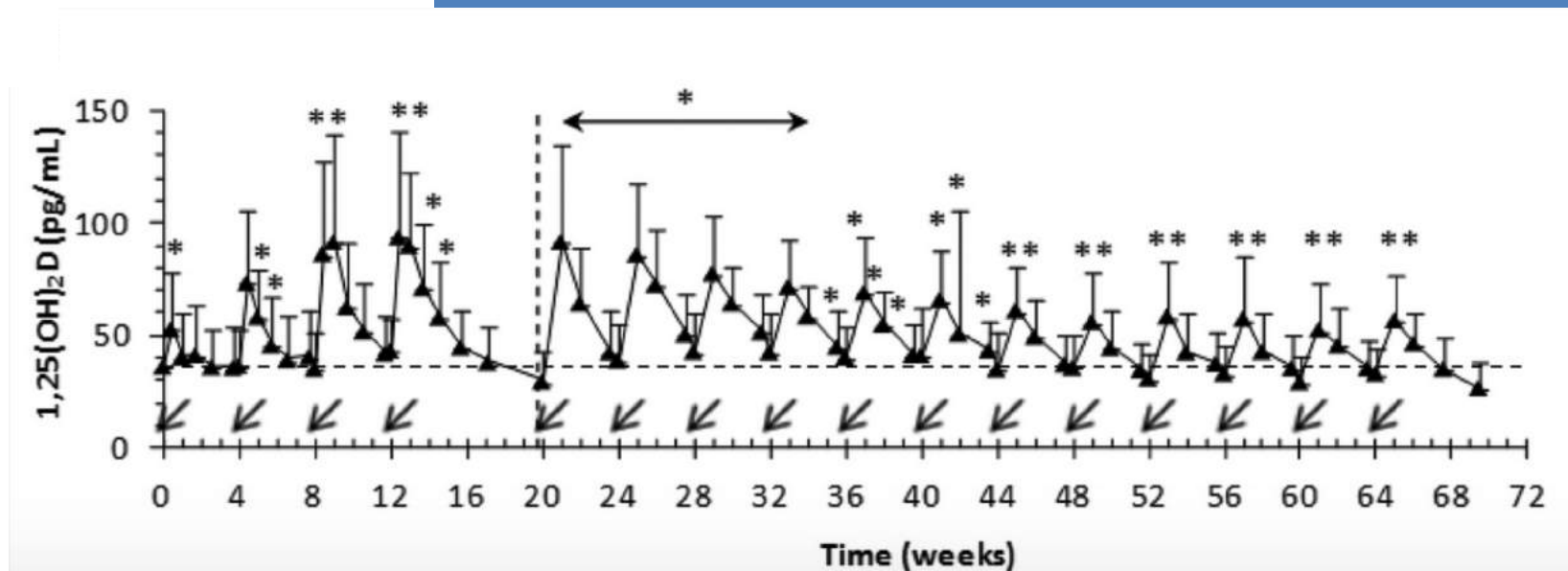
Essai de phase 1/2 anti-FGF23 chez 28 adultes

Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23

Erik A. Imel, Xiaoping Zhang, Mary D. Ruppe, Thomas J. Weber, Mark A. Klausner, Takahiro Ito, Maria Vergeire, Jeffrey S. Humphrey, Francis H. Glorieux, Anthony A. Portale, Karl Insogna, Munro Peacock, and Thomas O. Carpenter

Phase 1/2 open-label, dose-escalation study

Augmentation transitoire des taux de $1,25\text{OH}_2\text{D}$



Essai de phase 2 anti-FGF23 chez 50 enfants

Randomized, Open-label, Dose-finding, Phase 2 Study

Données à 40 Semaines présentées en mars 2016

Amélioration significative

- du score de rachitisme

- de la phosphatémie

Augmentation des taux de $1,25\text{OHD}_2$

Q2

Baseline (Déc 2014)



9 mois (Sep 2015)



Q2

Baseline (Déc 2014)



9 mois (Sep 2015)



Baseline (Déc 2014)



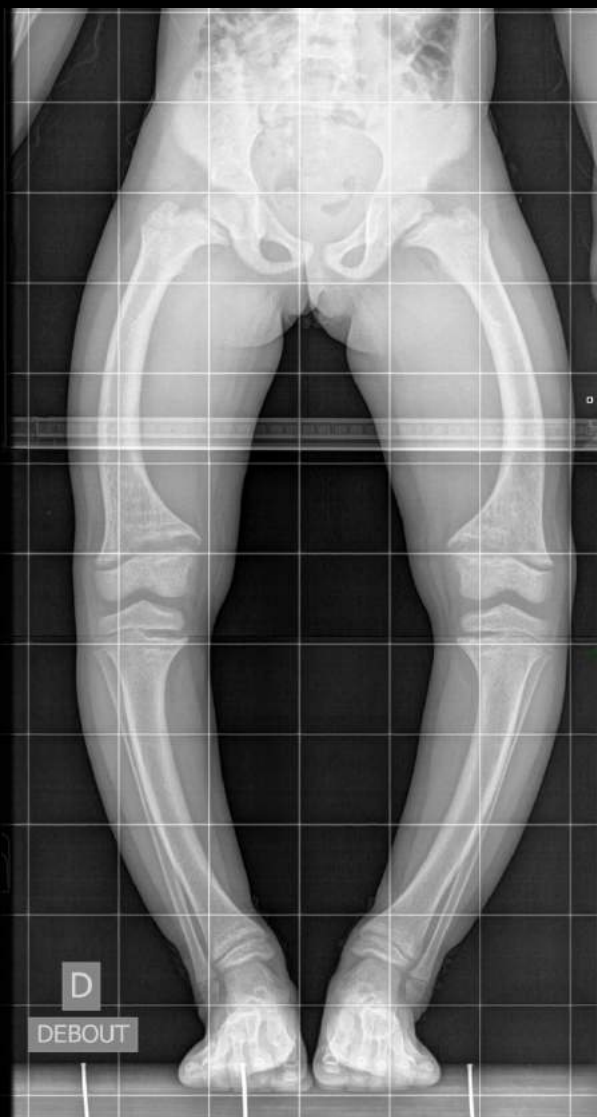
RSS: 1,5

9 mois (Sep 2015)



Q4

Baseline (Déc 2014)



9 mois (Sep 2015)



Quelles autres perspectives?

- Non-FGF23 related

– Targ-sPHEX	Enobia/Alexion	stopped phase I
– Peptide anti-ASARM	Rowe's lab	stopped PC

- FGF-23 related

– Anti-FGF23	Kirin	Phase II
– Calcitonin	Yale University	Phase I
– FGF23 avimer	Pfizer	preclinical
– FGF23 inhibitor	Novartis	preclinical
– Furin activator D6R	Univ Madison	preclinical
– siRNA	Univ Madison	preclinical

Conclusion

1. XLH est la forme la plus fréquente de rachitisme/ostéomalacie VD résistante
2. Le traitement conventionnel est efficace chez un grand nombre de patients pour corriger le rachitisme si
 - La dose est suffisante
 - La compliance est correcte
 - Le traitement est débuté tôt dans la vie
3. Le traitement nécessite une équipe multidisciplinaire
4. De nouvelles thérapies permettront d'améliorer les symptômes non guéris par le TC

A. Linglart



Ped. Endocrinologist

A. Rothenbuhler



P. Wicart



Pediatric
orthopedic
surgeon

S. Guillaume



Pediatric
rheumatologist

F. Di Rocco



Pediatric
Neurosurgeon

V. Merzoug



Pediatric
Radiologist

P. Kamenicky



Adult
endocrinologist

F. Sailhan



Adult
Orthopedic
surgeon

K. Briot



Adult
rheumatologist

Our medical team at Bicêtre

C. Chaussain



Dentist

M. Biosse-Duplan



Parodontist

C. Silve



Geneticist

J. Nevoux



HEENT