



# Hypophosphatémie et ostéomalacie oncogénique

Rev Med Suisse 2011; 7: 1630-3

C. van der Rest  
E. Cavalier  
L. Colson  
J.-F. Kaux  
J.-M. Krzesinski  
J.-Y. Reginster  
R. Hustinx  
P. Delanaye

## Hypophosphatemia and tumor-induced osteomalacia

In this article, we will discuss about hypophosphatemia due to tumor-induced osteomalacia. This disease is characterized by severe muscular and articular tenderness inducing profound walking limitation. Clinical chemistry results show severe hypophosphatemia due to hyperphosphaturia. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is abnormally high. Physiological role of FGF-23 is examined. We also consider the pathophysiology of tumor induced osteomalacia, the use of different investigations to localize the tumor and therapies available to treat this rare disease.

Dans cet article, nous discutons la problématique de l'hypophosphatémie acquise dans le cadre d'une ostéomalacie oncogénique. La maladie se caractérise par une faiblesse musculaire et des douleurs articulaires diffuses entraînant une impotence fonctionnelle majeure. La biologie met en évidence une hypophosphatémie sévère consécutive à une hyperphosphaturie. Le *Fibroblast growth factor 23* (FGF-23) est anormalement élevé. Le rôle physiologique du FGF-23 est rappelé. Nous envisageons ensuite la physiopathologie, les diverses investigations ainsi que les différents moyens thérapeutiques à notre disposition pour traiter l'ostéomalacie oncogénique.

## INTRODUCTION

Le phosphore et l'interprétation de son dosage sont souvent négligés par le clinicien. Pourtant, cet ion joue un rôle fondamental. Le phosphore est, en effet, un élément indispensable à l'organisme car il intervient dans de nombreuses réactions cellulaires, notamment dans la glycolyse et la phosphorylation oxydative qui sont les principales sources d'ATP. Le phosphore est également important pour des métabolismes aussi essentiels que la synthèse d'ADN ou d'ARN, la gluconéogenèse et la minéralisation osseuse.<sup>1-3</sup> Le diagnostic différentiel d'une hypophosphatémie n'est pas nécessairement aisé et nécessi-

tera, évidemment, d'interpréter correctement la récolte d'urine de 24 heures (tableau 1). Dans cet article, nous discuterons plus précisément du diagnostic et de la prise en charge de l'ostéomalacie oncogénique (*Tumor-induced osteomalacia – TIO*) qui est une cause acquise, certes rare, d'hypophosphatémie mais qu'il est d'autant plus important de diagnostiquer qu'elle est curable. Cette pathologie nous permettra aussi d'introduire un nouveau partenaire de la régulation du phosphore, le FGF-23 (*Fibroblast growth factor 23*).

## OSTÉOMALACIE: UN DIAGNOSTIC RARE MAIS NÉCESSAIRE

L'ostéomalacie oncogénique est une pathologie acquise rare.<sup>3-6</sup> A ce jour, un peu plus de 160 cas sont rapportés dans la littérature.<sup>6</sup> En raison de sa faible prévalence, le diagnostic est classiquement retardé, de plusieurs mois, voire plusieurs années.<sup>7</sup>

L'ostéomalacie oncogénique associe une hypophosphatémie sévère, une hyperphosphaturie, une concentration sanguine effondrée en 1,25-(OH) vitamine D et une ostéomalacie sévère.<sup>4,6-9</sup> Cette ostéomalacie sera responsable de fractures pathologiques multiples. Ces fractures sont couplées à une faiblesse musculaire majeure qui est liée directement à l'hypophosphatémie. Ces deux phénomènes rendent cette pathologie extrêmement douloureuse et invalidante, et il est très fréquent que le patient se présente en consultation en chaise roulante.<sup>6</sup> L'anomalie initiale est une sécrétion non régulée d'un facteur phosphaturiant, le FGF-23, par de petites tumeurs mésoenchymateuses à croissance lente.<sup>4,10</sup> Le diagnostic doit donc être suspecté devant un tableau clinique évocateur et une hypophos-

### Tableau 1. Causes d'hypophosphatémie

\*Se reporter à la réf.<sup>3</sup> pour davantage de détails.

Redistribution cellulaire	
• Alcalose	• Alcool
• Traitement de la malnutrition	• Syndrome de l'os avide
• Traitement de l'acidocétose	• Sepsis sévère
• Hypersécrétion en insuline	
Diminution de l'absorption digestive	
• Alcool	• Syndrome de malabsorption (diarrhée, stéatorrhée)
• Carences alimentaires sévères	• Abus d'antiacides
• Déficit en vitamine D (génétique ou acquis)	
Pertes rénales	
• Atteintes génétiques*	• Syndrome de Fanconi
• Hyperparathyroïdie	• Traitement par diurétiques, corticoïdes
• Greffe rénale	• Ostéomalacie oncogénique
• Alcool	
• Acidose métabolique et respiratoire	

phatémie souvent sévère, accompagnée d'une excrétion urinaire de phosphate élevée et complètement inadaptée (on parle parfois de diabète phosphoré). Ces signes et symptômes cliniques sont aspécifiques, ce qui mène souvent à des diagnostics erronés de troubles musculaires, neurologiques ou de la jonction neuromusculaire.<sup>6</sup> Ces caractéristiques sont aussi retrouvées dans des maladies génétiques comme l'hypophosphatémie liée à l'X, le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant et le rachitisme hypophosphatémique autosomal récessif.<sup>3,11</sup> Cependant, dans de tels cas, il existe une longue histoire familiale, clinique et/ou biologique, qui commence le plus souvent dans l'enfance ou au début de l'âge adulte.<sup>3,11</sup>

Les tumeurs sécrétant le FGF-23 sont le plus souvent bénignes,<sup>5</sup> et même dans les tumeurs histologiquement malignes, les métastases à distances sont très rares.<sup>6,8</sup> Le traitement curatif est, comme nous allons le voir, l'exérèse de la tumeur qui normalise la phosphatémie et les altérations osseuses.<sup>6-9,12,13</sup> Les types histologiques les plus fréquents sont les néoplasies vasculaires (hémangiopericytomes et hémangiomes), mais on retrouve également des fibromes, des ostéosarcomes, des chondrosarcomes, des histiocytomes, des neuroblastomes et des tumeurs à cellules géantes.<sup>6,7,9,12</sup> Elles sont situées au niveau osseux dans la moitié des cas.<sup>13</sup> Ces tumeurs sont, le plus souvent, retrouvées dans la région de la tête et du cou (surtout sinus et mandibule), puis au niveau des extrémités supérieures et inférieures.<sup>6,12,13</sup> Toutefois, il est important de souligner que les TIO peuvent être localisées à n'importe quel endroit du corps.<sup>6</sup>

### QU'EST-CE QUE LE FGF-23 ?

Le FGF-23 joue un rôle-clé dans la pathogénie de la TIO. Il s'agit d'une protéine circulante de 251 acides aminés et de 32 kDa, qui est physiologiquement sécrétée par les ostéocytes, les cellules endothéliales qui bordent les sinusoides de la moelle osseuse, le thymus, le cœur, le foie et le bloc thyro-parathyroïdien.<sup>8,10,14-16</sup> En situation normale, la sécrétion de FGF-23 est finement régulée par la phos-

phatémie, les apports digestifs en phosphate et la concentration sanguine en 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sup>10,17</sup> (figure 1).

Le FGF-23 diminue l'expression des cotransporteurs Na-Pi (NPT2a) au niveau du tube contourné proximal du rein<sup>3,8,10,14,15,18</sup> Ceci entraîne une diminution de la réabsorption du phosphore et donc augmente la phosphaturie et diminue la phosphatémie.<sup>10</sup> Le FGF-23 agit également en diminuant l'expression rénale de la 25-OH vitamine D-1 $\alpha$ -hydroxylase, ce qui entraîne une diminution de la formation de la 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D à partir de la 25-OH vitamine D. Il augmente aussi l'expression de la 25-OH vitamine D-24-hydroxylase rénale, qui dégrade la 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D.<sup>10,14</sup> Ces effets combinés expliquent l'effondrement de la concentration sanguine en 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D en cas d'hypersécrétion de FGF-23.<sup>6,8,10,12,14</sup> De plus, la diminution de la 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D entraîne, elle-même, une diminution de l'absorption intestinale de phosphate et de calcium, ce qui aggrave l'hypophosphatémie.<sup>10</sup> Les déficits combinés en phosphate et en 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D entraînent une déminéralisation de la matrice osseuse et une ostéomalacie sévère.

Signalons que d'autres facteurs phosphaturiants, comme le *matrix extracellular phosphoglycoprotein* et le *secreted frizzled-related protein 4*, ont aussi été impliqués dans la pathogenèse de l'ostéomalacie oncogénique.<sup>3,7,12</sup>

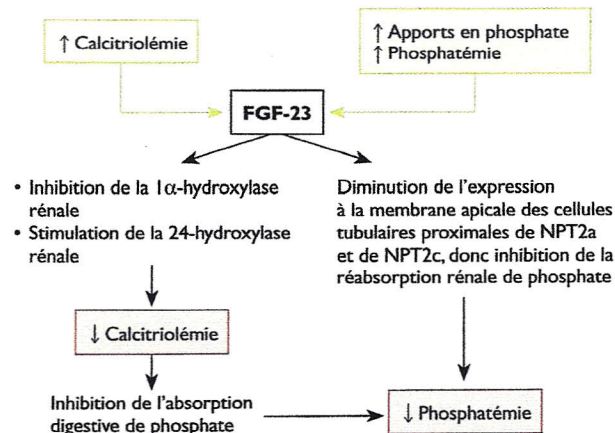


Figure 1. Physiologie du FGF-23

(Reproduit d'après la réf.<sup>14</sup>, avec l'autorisation d'Elsevier).  
FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

### STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES POUR LOCALISER LA TUMEUR SÉCRÉTRICE

Comme nous l'avons déjà dit, le retard diagnostique est souvent important.<sup>7,17</sup> Le diagnostic est, bien entendu, avant tout biologique. L'hypophosphatémie hyperphosphaturiante doit amener à mesurer les concentrations de 1,25-OH vitamine D qui sont effondrées et de parathormone qui sont souvent légèrement supérieures à la normale (l'absence d'hypercalcémie excluant bien entendu l'hyperparathyroïdie primaire). Le diagnostic est alors confirmé par un dosage spécifique de FGF-23 (FGF-23 C-terminal elisa, Im-



mutopics, San Clemente, CA). Les radiographies, l'ostéodensitométrie et la scintigraphie osseuses aident à objectiver le diagnostic d'ostéomalacie. La plus grande difficulté est, cependant, de localiser la tumeur responsable.<sup>17</sup> Celle-ci est souvent de petite taille, avec une croissance lente et une fréquente localisation dans des sites anatomiques inhabituels.<sup>7-9</sup> Beaucoup de modalités d'imagerie conventionnelle ou de médecine nucléaire ont été utilisées pour tenter de localiser ces tumeurs. Les techniques d'imagerie conventionnelle, comme le *total body scan* ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du corps entier, permettent parfois de retrouver la dite tumeur.<sup>6</sup> Selon certains auteurs, un dosage veineux étagé de FGF-23 permettrait de faciliter la localisation de la tumeur en ciblant la zone à étudier en IRM.<sup>16,19</sup> Cependant, les techniques d'imagerie nucléaire sont souvent préférées. Vu la rareté de l'affection, peu d'études comparatives sont disponibles et les différentes techniques ayant permis de localiser ces tumeurs sont rapportées au cas par cas. Le PET/CT-scan au 18-FDG offre des résultats intéressants dans des cas cliniques rapportés, mais n'a pas une très grande sensibilité en raison de la grande diversité histologique des tumeurs.<sup>7,12</sup> La scintigraphie au Thallium 201 et la scintigraphie au sestamibi marqué au Technétium-99m ont été proposées par certains auteurs.<sup>7,20</sup> Comme beaucoup de ces lésions tumorales expriment des récepteurs à la somatostatine (SSR) *in vitro*, la scintigraphie à l'octréotide (analogue de la somatostatine) marqué à l'Indium 111 (Octréoscan), représente une option d'imagerie intéressante.<sup>12,13,21</sup> D'autres ligands des SSR marqués au Gallium 68 (émetteur de positons) sont activement investigués et pourraient devenir la méthode de choix, combinant une meilleure sensibilité et résolution spatiale, tout en gardant la spécificité pour les SSR.<sup>22,23</sup>

### TRAITEMENT MÉDICAL DE L'OSTÉOMALACIE ONCOGÉNIQUE

Le meilleur traitement de l'ostéomalacie oncogénique est l'exérèse de la tumeur, qui aboutit à une normalisation biologique et clinique souvent extrêmement spectaculaire. Aucun traitement adjuvant n'est plus nécessaire et le patient peut être considéré comme guéri.<sup>6-8,17</sup> Si la localisation tumorale impose une chirurgie très mutilante, l'ablation par radiofréquence a aussi été décrite.<sup>4</sup> Malheureusement, de manière non exceptionnelle, en dépit de tous ces examens, certaines tumeurs peuvent ne pas être retrouvées.<sup>17</sup> Un traitement médical symptomatique permet cependant une amélioration clinique très significative.<sup>8,24</sup> Ce traitement comprend principalement une supplémentation en phosphates par voie orale (potion de Joulié: acide phosphorique à 85% et phosphate disodique bihydraté en solution aqueuse: 34,33 mg de phosphore/ml, c'est-à-dire 3,3 meq/ml). Occasionnellement, la voie parentérale peut être utilisée quand le traitement oral n'est pas suffisant ou mal toléré (notamment sur le plan digestif où il peut entraîner des diarrhées osmotiques). On prescrira également du calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D3) pour pallier sa carence (de 0,5 à 2 µg/j). Celui-ci augmente aussi l'absorption intestinale des phosphates.<sup>5,8,24</sup> Le calcium et la vitamine D native sont nécessaires, surtout en début de traitement en

raison du syndrome de l'os avide (*Bone hungry syndrome*) associé à l'ostéomalacie sévère.<sup>8,25,26</sup> Les doses de vitamines D actives et de calcium seront ensuite adaptées en fonction de la calcémie et de la calciurie. Le dipyridamole peut être ajouté car il est reconnu pour avoir une action anti-phosphaturiante.<sup>27</sup>

Une approche médicale expérimentale, basée sur le fait que beaucoup de ces tumeurs ont des récepteurs de sous-type 2 à la somatostatine, est un traitement par octréotide sous-cutané. Il a permis d'inhiber complètement la sécrétion rénale de phosphate dans un cas et d'améliorer le métabolisme phosphocalcique chez quelques patients.<sup>5</sup>

Un nouveau traitement, le cinacalcet (Mimpara), a aussi été proposé chez les patients souffrant d'ostéomalacie oncogénique et chez qui la tumeur n'a pas pu être localisée. Le cinacalcet est un calcimimétique qui inhibe la sécrétion de parathormone en se fixant sur le récepteur au calcium dans les parathyroïdes. Physiologiquement, la parathormone augmente l'excrétion rénale de phosphate. En bloquant sa sécrétion, on diminue donc la phosphaturie. Cependant, ce traitement entraîne aussi une hypercalciurie (qui peut être traitée par un thiazide).<sup>17</sup>

### CONCLUSION

L'ostéomalacie oncogénique est une pathologie rare qui provoque des douleurs osseuses diffuses, une faiblesse musculaire, des fractures spontanées et une invalidité fonctionnelle importante. Elle associe une hypophosphatémie sévère, une hyperphosphaturie et une concentration sanguine effondrée en 1,25-(OH) vitamine D. Le meilleur traitement est l'excision chirurgicale de la tumeur. Quand celle-ci n'a pu être localisée, ce qui n'est pas rare, un traitement médical par phosphate et calcitriol permet une amélioration biologique et clinique. D'autres approches médicamenteuses (dipyridamole, octréotide, cinacalcet) sont actuellement expérimentées, et déjà quelques succès ont été rapportés dans la littérature. ■

#### Implications pratiques

- L'hypophosphatémie est un trouble ionique à ne pas négliger
- L'hypophosphatémie acquise dans le cadre d'une ostéomalacie oncogénique entraîne une impotence fonctionnelle majeure (faiblesse musculaire, douleurs articulaires)
- L'hypophosphatémie hyperphosphaturiante peut être la conséquence d'une sécrétion non régulée de FGF-23 (*Fibroblast growth factor 23*) par une tumeur parenchymateuse
- La recherche acharnée de cette tumeur doit être réalisée, l'excision de la tumeur étant curative
- Si la tumeur n'a pu être localisée, un traitement à base de phosphate et de vitamine D dihydroxylée sera bénéfique pour le patient



## Adresse

Drs Catherine van der Rest et Roland Hustinx  
 Département de médecine nucléaire  
 Dr Etienne Cavalier  
 Département de chimie clinique  
 Drs Laurent Colson, Jean-François Kaux  
 et Jean-Yves Reginster  
 Service de médecine physique et réhabilitation  
 Département des sciences de la mobilité  
 Drs Jean-Marie Krzesinski et Pierre Delanaye  
 Département de néphrologie-dialyse-transplantation  
 CHU Sart-Tilman  
 Université de Liège  
 4000 Liège, Belgique  
 catherinevanderrest@hotmail.com  
 rhustinx@chu.ulg.ac.be  
 etienne.cavalier@chu.ulg.ac.be  
 laurentcolson@hotmail.com  
 jfkcaux@chu.ulg.ac.be  
 jyreginster@ulg.ac.be  
 jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be  
 pierre\_delanaye@yahoo.fr

## Bibliographie

- 1 Dennis VW. Phosphate metabolism: Contribution of different cellular compartments. *Kidney Int* 1996;49:938-42.
- 2 \*\* Prie D, Urena TP, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009;75:882-9.
- 3 \* Delanaye P, Krzesinski JM. Nouveautés à propos du métabolisme du phosphore. *Rev Med Liege* 2005;60:189-97.
- 4 Hesse E, Rosenthal H, Bastian L. Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 2007;357:422-4.
- 5 Seufert J, Ebert K, Muller J, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001;345:1883-8.
- 6 Radaideh AR, Jaradat D, Abu-Kalaf MM, et al. Resolution of severe oncogenic hypophosphatemic osteomalacia after resection of a deeply located soft-tissue tumour. *Curr Oncol* 2009;16:87-90.
- 7 \* Khadgawat R, Singh Y, Kansara S, et al. PET/CT localisation of a scapular haemangiopericytoma with tumour-induced osteomalacia. *Singapore Med J* 2009;50:e55-7.
- 8 \* Hannan FM, Athanasou NA, Teh J, et al. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia: Biomarker roles of fibroblast growth factor 23, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1. *Eur J Endocrinol* 2008;158:265-71.
- 9 Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1203-10.
- 10 \*\* Prie D, Torres PU, Friedlander G. Un nouveau système de régulation du bilan du phosphate: Fibroblast Growth Factor 23-Klotho. *Nephrol Ther* 2009;5:513-9.
- 11 Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010;362:2399-409.
- 12 Dupond JL, Mahammed H, Prie D, et al. Oncogenic osteomalacia: Diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow-up in one case. *Bone* 2005;36:375-8.
- 13 Gershinsky M, Croitoru S, Dickstein G, et al. Imaging of oncogenic osteomalacia. *Isr Med Assoc J* 2007;9:566-7.
- 14 Courbebaisse M, Souberbielle JC. Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. *Nephrol Ther* 2011;7:118-38.
- 15 Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism – pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern Med* 2008;47:337-43.
- 16 \* Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
- 17 Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, et al. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2007;22:931-7.
- 18 Kronenberg HM. NPT2a – the key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 2002;347:1022-4.
- 19 Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, et al. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3979-82.
- 20 Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of 201Tl and 99mTc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Nucl Med* 2004;18:63-7.
- 21 Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet* 2002;359:761-3.
- 22 Al Nahhas A, Win Z, Szyzko T, et al. Gallium-68 PET: A new frontier in receptor cancer imaging. *Anticancer Res* 2007;27:4087-94.
- 23 Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, et al. Oncogenic osteomalacia: Exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res* 2007;22:158-62.
- 24 Dowman JK, Khattak FH. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia mimicking bone metastases on isotope bone scan. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1664.
- 25 Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, et al. Vitamin D: Current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:120-7.
- 26 Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361-8.
- 27 Michaut P, Prie D, Amiel C, et al. Dipyridamole for renal phosphate leak? *N Engl J Med* 1994;331:58-9.

\* à lire

\*\* à lire absolument