



PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
RARES DU MÉTABOLISME DU CALCIUM ET DU PHOSPHATE (CaP)
HÔPITAL BICÊTRE AP-HP



#1
AOÛT 2026

Édition réalisée en partenariat
avec la filière OSCAR



XLH DE L'ENFANT :
un parcours pensé
en équipe, de Bicêtre
à la France entière

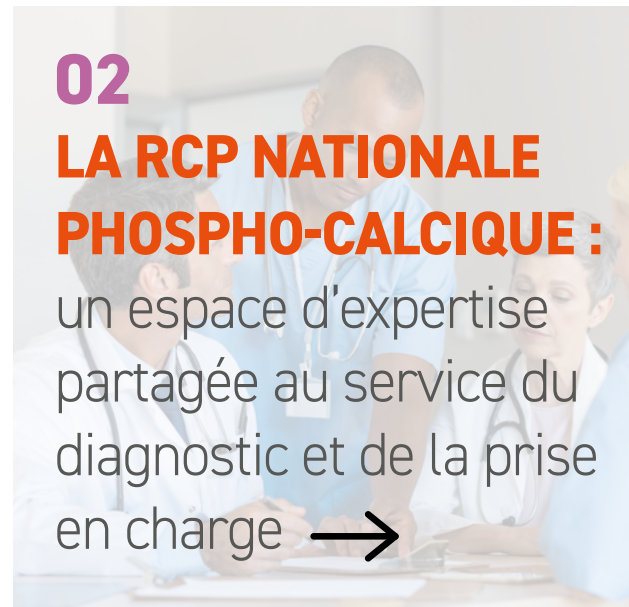
SOMMAIRE



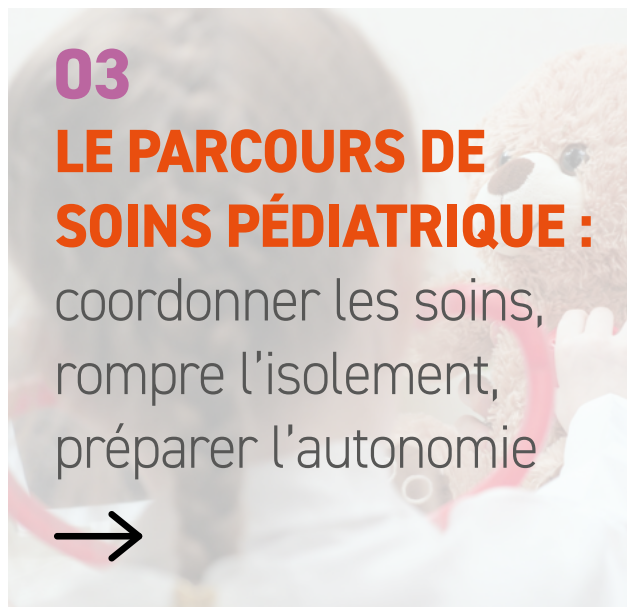
01 ÉDITORIAL →



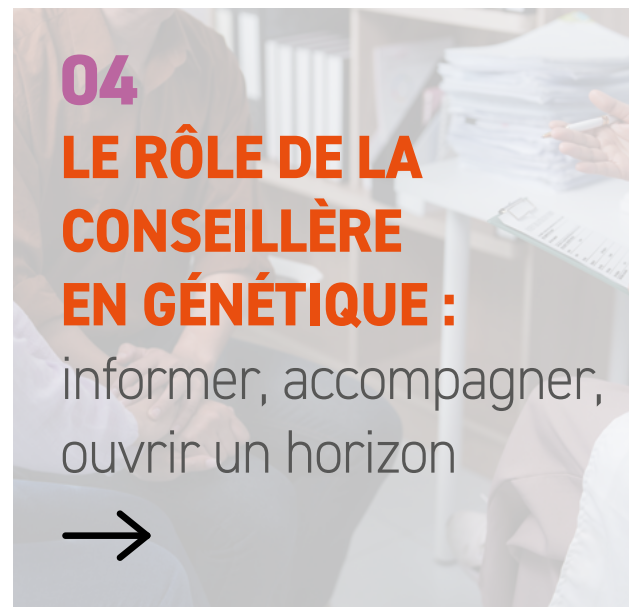
02 LA RCP NATIONALE PHOSPHO-CALCIQUE : un espace d'expertise partagée au service du diagnostic et de la prise en charge →



03 LE PARCOURS DE SOINS PÉDIATRIQUE : coordonner les soins, rompre l'isolement, préparer l'autonomie →



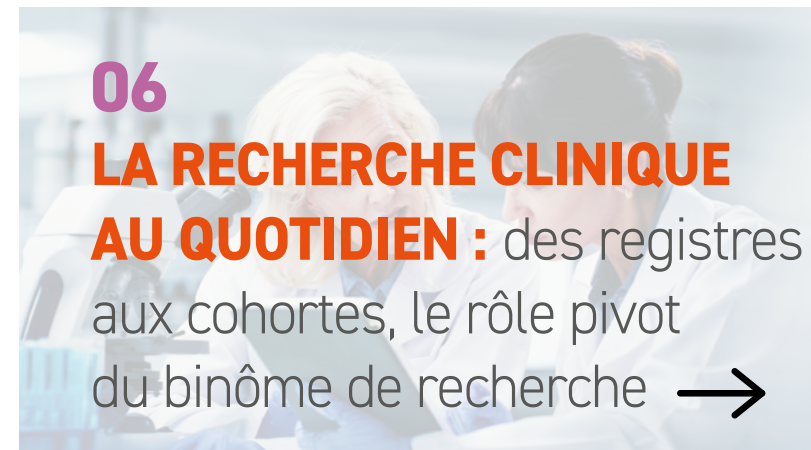
04 LE RÔLE DE LA CONSEILLÈRE EN GÉNÉTIQUE : informer, accompagner, ouvrir un horizon →



05 LA TRANSITION ENFANT-ADULTE DANS L'HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE À L'X (XLH) →



06 LA RECHERCHE CLINIQUE AU QUOTIDIEN : des registres aux cohortes, le rôle pivot du binôme de recherche →



07 POINTS CLÉS À RETENIR →



02 - INTERVIEW

LA RCP NATIONALE PHOSPHO-CALCIQUE :
UN ESPACE D'EXPERTISE PARTAGÉE
AU SERVICE DU DIAGNOSTIC ET
DE LA PRISE EN CHARGE



**Dr Anya
Rothenbuhler**
Endocrinologue
pédiatre

03 - INTERVIEW

LE PARCOURS DE SOINS PÉDIATRIQUE :
COORDONNER LES SOINS, ROMPRE
L'ISOLEMENT, PRÉPARER L'AUTONOMIE



**Mme Aurélie
Darpheuil Guinard**
Infirmière puéricultrice

04 - INTERVIEW

LE RÔLE DE LA CONSEILLÈRE EN
GÉNÉTIQUE : INFORMER, ACCOMPAGNER,
OUVRIR UN HORIZON



**Mme Barbara
Girerd**
Conseillère
en génétique

05 - INTERVIEW

LA TRANSITION ENFANT-ADULTE DANS
L'HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE À L'X (XLH) :
SORTIR DU PARCOURS PÉDIATRIQUE
SANS ROMPRE LE FIL DU SOIN



Pr Peter Kamenický
Endocrinologue, service
d'endocrinologie et
des maladies de la
reproduction

06 - REGARDS CROISÉS

LA RECHERCHE CLINIQUE AU QUOTIDIEN :
DES REGISTRES AUX COHORTES, LE RÔLE
PIVOT DU BINÔME DE RECHERCHE



**Mme Christelle
Audrain**
Attachée de
recherche clinique



**Mr Jugurtha
Berkenou**
Chef de projet
et coordonnateur
de recherche clinique

ÉDITO

XLH DE L'ENFANT : un parcours pensé en équipe, de Bicêtre à la France entière



Pr Agnès LINGLART

Pédiatre, spécialiste en endocrinologie, coordonnatrice du centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate (CaP) et de la filière de santé maladies rares OSCAR, hôpital Bicêtre (AP-HP)

Quand on coordonne la prise en charge des patients XLH à l'échelle d'un centre de référence et, au-delà, à l'échelle d'une filière nationale, il y a une évidence dont on mesure chaque jour le poids : tout commence par le diagnostic. Repérer un enfant qui présente des symptômes évocateurs d'une maladie rare derrière des plaintes communes (retard de croissance, déformations naissantes des membres inférieurs, fatigabilité, douleurs)¹ relève parfois d'un parcours long, jalonné de spécialistes successifs avant qu'un dosage soit fait. Or ce dosage est simple. Doser le phosphore : voilà le geste qui, à lui seul, peut tout changer et que les professionnels de santé ne pensent pas toujours à demander.

Cet enjeu de repérage est devant nous et il guide une part importante de nos missions. À Bicêtre, nous coordonnons à la fois le centre de référence pour nos patients et le réseau national. Notre travail, c'est d'animer les actions de formation, de communication, de visibilité, non seulement auprès des centres experts, mais auprès des médecins généralistes, des pédiatres de ville, des kinésithérapeutes. Tous ceux qui peuvent voir, un jour, un enfant aux signes évocateurs. Plus en amont encore, nous travaillons à faire avancer la question du dépistage néonatal. Rien n'est acté, mais nous en sommes convaincus : dans une maladie transformée par une prise en charge précoce,

identifier les enfants dès la naissance permettrait d'éviter l'errance et d'organiser très tôt un parcours de soins adapté.

La pluridisciplinarité, dans l'XLH, ne relève pas du confort organisationnel : elle est intrinsèque à la maladie. L'XLH ne touche pas un seul organe, mais plusieurs : croissance, squelette, force musculaire, audition, nutrition, dentition et glandes endocrines.¹ Nous avons construit, autour du centre, un groupe de services et de professionnels formés à cette pathologie spécifique et aux pathologies qui lui sont associées. C'est là toute la valeur du dispositif : la relation avec l'équipe n'est plus la même, la prise en charge est

d'emblée axée sur les bonnes choses, et on gagne du temps autant qu'on consolide le lien patient-soignants.

À cette organisation locale s'ajoute une dimension nationale qui me tient à cœur : l'harmonisation des pratiques. Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) qui réunissent les centres experts ne sont pas un exercice formel ; ce sont des outils qui nous permettent de progresser ensemble, d'éviter qu'un centre avance dans une direction et qu'un autre fasse différemment. Cette cohérence participe pleinement à la qualité du parcours.

Quand je me projette vers l'avenir, deux axes se des-

sinent. Le premier, c'est celui des innovations thérapeutiques. Aujourd'hui, les approches disponibles permettent de contrôler une partie importante des manifestations de la maladie, mais elles ne répondent pas encore à l'ensemble des atteintes, ni à tous les besoins des patients. Il faut continuer à progresser vers des réponses plus durables, plus globales, et mieux adaptées à la diversité des situations. Le second axe, c'est le médico-social. Vivre dans la société avec une maladie rare qui, lorsqu'elle est traitée, n'est pas visible – tout en ayant des douleurs, des complications dentaires, des besoins de soins – c'est un vrai sujet, et nous avons encore beaucoup

de travail à faire pour mieux accompagner cette réalité.

Ce numéro d'Horizon XLH donne à voir comment notre équipe pédiatrique de l'hôpital Bicêtre fait vivre ce projet au quotidien. Il donne la parole à celles et ceux qui structurent le parcours de soins, accompagnent les familles, font progresser la recherche et veillent à ce que les connaissances produites reviennent, concrètement, vers les patients.

LA RCP NATIONALE PHOSPHO-CALCIQUE : un espace d'expertise partagée au service du diagnostic et de la prise en charge

Dans quel contexte cette RCP a-t-elle été mise en place et avec quels objectifs ?

Dr Rothenbuhler : Elle existe depuis de nombreuses années, dans le cadre des missions d'un centre de référence.² Le constat de départ était simple : nous recevions énormément de demandes d'avis par mail, par téléphone, de manière dispersée. L'idée a été de centraliser tout cela en un lieu unique, où tout praticien – pédiatre, néphrologue ou tout autre médecin – peut présenter un dossier phospho-calcique à un panel de spécialistes. Cela répond à deux objectifs complémentaires. Le premier, c'est le service rendu aux patients et aux médecins qui les suivent : on donne un avis, on accompagne une décision. Le second, c'est la formation, pour ceux qui présentent un dossier comme pour ceux qui écoutent. Nous nous attachons à expliquer le raisonnement diagnostique et thérapeutique, pas seulement à donner une réponse. C'est ce double versant qui fait, à mes yeux, la valeur du dispositif.

Comment est-elle organisée et qui y participe ?

Dr Rothenbuhler : Elle a lieu toutes les deux semaines à heure fixe sur la plateforme SKEMEET, outil simple d'utilisation. Les RCP réunissent les experts du Centre de Référence impliqués dans ces pathologies : endocrinologues pédiatres, néphrologues pédiatres, biologistes moléculaires, conseillers en génétique, dentistes et chercheurs.¹ La modération est assurée par un endocrinologue pédiatre ou un néphrologue pédiatre, afin de garantir une discussion centrée sur le raisonnement clinique et les implications diagnostiques et thérapeutiques. Au-delà de ce noyau, la RCP est ouverte à toute personne qui souhaite y présenter un dossier, et nous demandons simplement aux nouveaux participants de se présenter, puisque nous discutons de cas patients.

Quel est le profil des situations qui y sont discutées ?

Dr Rothenbuhler : À peu près 50 % de dossiers sont à orientation diagnostique et 50 % à orientation thérapeutique ; quand le diagnostic n'est pas posé, il est

INTERVIEW/ De l'endocrinologue pédiatre

difficile de discuter du traitement. Les portes d'entrée sont assez clairement identifiées : anomalie du calcium, du phosphore, du magnésium, présence d'un rachitisme ou de calcifications. Lorsqu'un dossier relève d'une autre filière (pathologie néphrologique complexe, prise en charge adulte, etc.), nous orientons vers le centre approprié, soit en amont, soit pendant la réunion. L'idée n'est jamais de prétendre tout savoir, mais que le praticien reparte moins seul, et idéalement avec une trajectoire claire.

Quel apport spécifique sur le versant diagnostique ?

Dr Rothenbuhler : L'expertise génétique occupe une place centrale dans le diagnostic, notamment pour orienter la stratégie à mener, panel de gènes ciblé ou séquençage du génome d'emblée, ainsi que le choix du laboratoire le plus adapté. Les biologistes qui participent connaissent leurs confrères et coordonnent l'orientation pour éviter une dispersion inutile. Et lorsque les patients disposent déjà d'un résultat génétique, nous le faisons réinterpréter par des spécialistes qui connaissent ces gènes et ces maladies.

Cela permet parfois de relativiser un résultat qui aurait été surinterprété, non par incompetence, mais parce qu'il s'agit de maladies rares nécessitant une grande expérience, soit au contraire de reconsidérer un variant initialement classé comme probablement bénin, mais pouvant finalement être responsable du phénotype observé. On dit aux médecins qui hésitent : ne vous censurez pas. Si vous êtes en difficulté sur un dossier, d'autres confrères le sont aussi. Tout dossier apporte quelque chose à la communauté.

Et sur le plan thérapeutique ?

Dr Rothenbuhler : En pédiatrie, et plus encore dans les maladies rares, certaines décisions thérapeutiques reposent sur des données scientifiques limitées ou des situations très particulières qui amènent à l'utilisation de médicaments hors AMM. La RCP apporte alors un avis collégial, basé sur leur expérience et leur expertise qui permet de ne pas laisser le praticien seul face



Dr Anya Rothenbuhler
Endocrinologue pédiatre

On dit aux médecins qui hésitent : ne vous censurez pas. Si vous êtes en difficulté sur un dossier, d'autres confrères le sont aussi. Tout dossier apporte quelque chose à la communauté

à une décision thérapeutique complexe.

Quel message souhaitez-vous transmettre aux praticiens qui ne connaissent pas encore cette RCP ?

Dr Rothenbuhler : Qu'ils n'hésitent surtout pas. La qualité des présentations a fait un bond extraordinaire ces dix dernières années, parce que les personnes ont participé, ont appris, ont gagné en assurance. Nous, les modérateurs, sommes ceux qui progressons le plus dans ce dispositif. Un seul conseil pratique : déposer les dossiers à l'avance sur la plateforme. Cela nous permet de vérifier que les bons spécialistes seront connectés le jour J, car personne, ici, n'a la science infuse.

**Pour plus d'information
sur l'XLH**



Depuis plusieurs années, le centre de référence CaP de Bicêtre anime une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale dédiée aux pathologies rares phospho-calciques. Toutes les deux semaines, des experts de toute la France se réunissent en visioconférence pour discuter des dossiers proposés par leurs confrères, qu'ils soient pédiatres, néphrologues ou plus largement praticiens confrontés à une situation phospho-calcique complexe. Un dispositif pensé à la fois comme un service rendu, comme un outil de formation et comme un espace de progression collective. Le Dr Anya Rothenbuhler, endocrinologue pédiatre, revient sur l'organisation et les enjeux de cette expertise partagée.



L'éducation thérapeutique c'est une sensibilisation à la maladie, pas une école. Ce que je cherche, c'est qu'ils se souviennent d'avoir passé un bon moment

LE PARCOURS DE SOINS PÉDIATRIQUE : coordonner les soins, rompre l'isolement, préparer l'autonomie



Dans le parcours pédiatrique d'un enfant atteint d'XLH, la coordination joue un rôle essentiel pour faciliter l'organisation des soins et accompagner les familles au quotidien. À Bicêtre, cette mission s'inscrit dans un véritable travail d'équipe réunissant les différents professionnels impliqués autour de l'enfant et de ses proches. En tant qu'infirmière puéricultrice, Mme Aurélie Darpheuil Guinard contribue à ce suivi en participant à l'accompagnement des enfants et de leurs parents, au lien entre les différents temps de prise en charge et à l'accueil des familles. Son rôle s'articule avec celui de l'ensemble de l'équipe soignante afin de favoriser un parcours de soins le plus fluide et rassurant possible. Mme Aurélie Darpheuil Guinard revient sur ce rôle de coordination, au croisement du soin, de l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement des familles.

Pourquoi la coordination du parcours est-elle essentielle dans une maladie rare comme l'XLH ?

Mme Darpheuil Guinard : Parce que ce sont des enfants, et derrière eux des familles, qui se trouvent doublement isolés : isolés par la rareté de leur maladie et souvent éprouvés par une longue errance diagnostique avant d'arriver dans un centre expert. Coordonner, c'est d'abord rassembler une équipe autour d'un objectif partagé : l'intérêt de l'enfant. Mais c'est aussi accueillir des parents avec ce qu'ils sont, avec leurs peurs, leur manière de prendre soin et d'entrer en relation avec leur enfant. En pédiatrie, on sait qu'un enfant est rassuré parce que ses parents sont rassurés. La plus-value de l'infirmière puéricultrice est précisément là : prendre en compte que l'enfant ne vit pas seul, qu'il vit avec ses parents dans sa vie quotidienne, et faire en sorte que sa maladie lui laisse encore vivre sa vie d'enfant.

Comment se traduit concrètement cette coordination ?

Mme Darpheuil Guinard : Cette coordination se concrétise

notamment à travers les journées pluridisciplinaires XLH organisées deux fois par an. Elles ont été créées dans un double but : rompre l'isolement des familles et leur éviter de multiplier les allers-retours pour des rendez-vous éparpillés. Sur une seule journée, l'enfant peut rencontrer plusieurs spécialistes impliqués dans son suivi : équipe dentaire de Bretonneau, neurochirurgien pour la craniosténose, endocrinologues pédiatriques et adultes, rhumatologues adultes pour la transition, conseillère en génétique, assistante sociale, diététicienne. La matinée débute par un temps de coordination entre tous les spécialistes pour partager les informations utiles au suivi de chaque enfant et pour assurer une prise en charge coordonnée des patients du jour. Au déjeuner, on essaie de réunir tous les enfants et les parents. Les enfants créent du lien très vite, encore faut-il leur en offrir l'occasion. L'après-midi, l'infirmière puéricultrice réunit les enfants et leurs parents pour une séance d'ETP collective afin de comprendre simplement leur maladie avec des outils créés spécifique-

ment qui parlent aux enfants et, de fait, aux parents.

Quelle place donnez-vous à l'association de patients ?

Mme Darpheuil Guinard : Une place importante¹, parce qu'elle permet de créer du lien et de rompre le sentiment d'isolement que peuvent parfois ressentir les familles confrontées à une maladie rare. Au fil du temps, nous avons fait évoluer la manière dont l'association³ est présente lors des journées pluridisciplinaires afin de faciliter les rencontres et les échanges de façon plus naturelle ; l'association s'installe désormais au milieu de la salle de consultation, là où les patients attendent. Les patients trouvent l'information, peuvent échanger, et décident ensuite s'ils souhaitent aller plus loin. Cela leur appartient, mais l'occasion, elle, doit être créée.

L'éducation thérapeutique, c'est une sensibilisation à la maladie, pas une école. Ce que je cherche, c'est qu'ils se souviennent d'avoir passé un bon moment pour les aider petit à petit à devenir autonomes à l'âge adulte.

Quelle est votre conception de l'éducation thérapeutique avec ces enfants ?

Mme Darpheuil Guinard : L'enfant apprend par le jeu, c'est son travail. Mon rôle est de trouver les supports qui parlent aux enfants présents, variables selon leur âge, leur

compréhension de la maladie et leurs atteintes. J'utilise différents outils ludiques et visuels pour favoriser la participation des enfants et encourager la parole, même chez les plus réservés, par exemple une silhouette aimantée pour leur demander où l'on peut réaliser certains gestes de soins : même les plus timides viennent, et la parole s'ouvre. Cette année, j'ai utilisé l'image d'une baignoire pour expliquer la fuite du phosphore : le phosphore qui fuit par le trou et le traitement qui permet soit de remplir la baignoire de phosphore, soit de resserrer l'ouverture du bouchon pour maintenir le phosphore dans le corps. Ça les amuse, et le message reste. Quand on a compris pourquoi le traitement est important, on l'oublie moins.

Comment accompagnez-vous les familles dans les gestes de soins ?

Mme Darpheuil Guinard : C'est un autre volet essentiel. Pour les parents qui souhaitent prendre la main, ou pour des adolescents qui veulent gagner en autonomie, j'organise des séances de formation. En présentiel, lorsque la prise en charge comporte des injections sous-cutanées, on manipule sur des supports en mousse pour reproduire le geste ; prendre le temps d'expliquer, de rassurer et de pratiquer dans un cadre sécu-

risé n'est jamais anodin. En visioconférence, c'est plus limité, mais cela peut dépanner avant un départ en vacances. Certains adolescents que j'ai formés gèrent désormais leurs traitements seuls.

Quel est, au-delà des journées, votre rôle au quotidien ?

Mme Darpheuil Guinard : Celui d'une personne ressource identifiable pour les familles. À l'instauration d'un traitement, je remets aux familles un livret avec les étapes pratiques et mes coordonnées directes. Elles m'appellent finalement assez peu, mais savoir qu'elles peuvent joindre une personne référente en cas de question ou de difficulté est souvent très rassurant. L'hôpital reste un univers confus pour les patients : entre l'hôpital de jour, l'hôpital de semaine, les consultations, les secrétariats, on peut vite se perdre. Pouvoir orienter les familles et maintenir un lien régulier contribue à rendre ce parcours plus fluide et plus serein sur le long terme.

LE RÔLE DE LA CONSEILLÈRE EN GÉNÉTIQUE : informer, accompagner, ouvrir un horizon



Dans une maladie génétique comme l'XLH, le conseil génétique intervient à plusieurs moments du parcours, du diagnostic initial à la projection vers la parentalité. Le conseil génétique, une profession encore méconnue, occupe une position singulière ; il est souvent la porte d'entrée hospitalière pour les apparentés non encore diagnostiqués et accompagne les questions les plus intimes : la transmission, la culpabilité, l'avenir. Mme Barbara Girerd, conseillère en génétique à Bicêtre, précise la place du conseil génétique dans le parcours des familles.

À quels moments intervenez-vous dans le parcours d'une famille ?

Mme Girerd : Il y a trois moments clés. Le premier intervient après la suspicion du diagnostic par l'endocrinologue pédiatre :

la consultation de génétique va nous permettre d'avoir un temps dédié pour expliquer ce que nous allons rechercher avec les tests génétiques, les limites de l'examen, le mode de transmission possible, le risque pour les apparentés. Le deuxième se situe avec le rendu de résultat : nous reprenons tout ce qui a été dit et, en cas de mutation confirmée du gène PHEX, nous engageons l'enquête familiale : dépistage des parents, des frères et sœurs, et plus largement de toute la branche concernée. Le troisième a lieu lorsqu'un couple à risque envisage un projet de parentalité : nous abordons alors les différentes options dont le diagnostic prénatal et préimplantatoire.¹

La transmission liée au chromosome X soulève-t-elle des incompréhensions particulières ?

Mme Girerd : Souvent, oui. Cela nécessite une gymnastique intellectuelle. En effet, les filles sont porteuses de deux chromosomes X. Si elles sont atteintes de l'XLH, alors elles ont une mutation sur un seul des deux chromosomes X. Quand elles font des en-

fants, elles peuvent transmettre soit le X porteur de la mutation, soit celui non porteur. Les garçons, eux, sont porteurs d'un chromosome Y et d'un seul chromosome X, qui, si l'homme est atteint de l'XLH, aura la mutation. Les hommes transmettent forcément le chromosome Y à leurs garçons et forcément le chromosome X à leurs filles. Ainsi un homme atteint transmet la maladie à toutes ses filles et à aucun de ses garçons. Une femme atteinte transmet à un enfant sur deux, peu importe le sexe.¹ C'est un schéma qui n'est pas intuitif. J'utilise en consultation un diaporama avec des dessins. Cela paraît simple, mais redessiner les choses facilite la compréhension et l'acceptation.

Quelles sont les principales inquiétudes que vous recueillez ?

Mme Girerd : Le risque de transmission, bien sûr, et la peur des formes sévères : abcès dentaires, craniosténoses, déformations osseuses. Mais aussi quelque chose de plus discret et qu'il faut nommer : la culpabilité d'avoir transmis. C'est un travail de fond que

nous menons en consultation. L'arrivée des traitements innovants a modifié le paysage : les parents qui voient leur enfant en bénéficier abordent la question différemment de ceux qui sont durement atteints et n'y ont pas eu accès. Pour ces familles, l'inquiétude reste plus forte. L'idéal serait de pouvoir travailler en binôme avec une psychologue, mais nous n'en avons pas au CHU. Je me suis formée à l'accompagnement des personnes atteintes de maladies génétiques pour pallier ce manque au mieux ; un service de génétique est en cours de création, nous espérons y intégrer un poste de psychologue.

Comment se déroule l'enquête familiale ?

Mme Girerd : La loi française est claire : c'est au patient d'informer sa famille du risque, ou de nous donner son accord pour le faire. Honnêtement, ce qui marche le mieux, c'est quand l'information est portée par un proche : recevoir un courrier institutionnel annonçant un risque de maladie génétique grave peut être traumatisant. Pour l'XLH, la particularité, c'est que les apparentés sont souvent déjà connus dans la famille ; déformations osseuses, douleurs, problèmes dentaires : peu de gens tombent vraiment des nues. Mais cela peut arriver.

Il y a quelques semaines, le diagnostic d'un petit garçon a permis de remonter sur trois générations : une mère porteuse paucisymptomatique, une tante avec des agénésies dentaires et genu valgum jamais étiquetés, un grand-père de très petite taille jamais diagnostiqué. C'est rare aujourd'hui, mais cela existe encore.

Que pouvez-vous proposer aux couples qui envisagent une grossesse ?

Mme Girerd : Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI), mais avec des limites qu'il faut nommer. Le DPN suppose d'abord en amont la question d'une éventuelle interruption médicale de grossesse si le fœtus est atteint, avec des résultats qui arrivent tardivement à 12-16 semaines d'aménorrhée pour le prélèvement. Le DPI a un taux de réussite d'environ 30% et reste accessible jusqu'à 36 ans en raison de la fertilité féminine ; dans un contexte où les projets parentaux sont souvent tardifs, cela peut fermer une porte. Les évolutions de la prise en charge ont réinterrogé la notion légale de « maladie d'une particulière gravité » qui conditionne l'accès à ces techniques. Chaque dossier est discuté en CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal)¹. On a parfois des



Mme Barbara Girerd

Conseillère
en génétique

On a parfois des adolescents qui arrivent en disant : je ne veux pas d'enfants, je ne veux pas transmettre ma maladie. Quand ils ressortent de consultation, ils ont compris que la transmission n'est pas systématique et qu'il y avait des solutions. Ça change leur projection

adolescents qui arrivent en disant : je ne veux pas d'enfants, je ne veux pas transmettre ma maladie. Quand ils ressortent de consultation, ils ont compris que la transmission n'est pas systématique et qu'il y avait des solutions. Ça change leur projection.

Quel message souhaitez-vous transmettre aux professionnels non spécialistes ?

Mme Girerd : Dès qu'une suspicion existe, il faut adresser les patients dans un centre de référence ou de compétence. L'analyse génétique est primordiale pour confirmer la mutation, estimer le risque de transmission à la descendance, accompagner les apparentés et les projets de parentalité. C'est aussi à travers le conseil génétique que beaucoup de familles entrent dans le parcours de soins : nous sommes souvent leur première porte d'entrée hospitalière.

LA TRANSITION ENFANT-ADULTE DANS L'HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE À L'X (XLH) :

sortir du parcours pédiatrique sans rompre le fil du soin



Le passage du suivi pédiatrique au suivi adulte est un moment charnière pour les patients atteints d'XLH. Au-delà du simple transfert administratif, c'est tout un écosystème de soins qui doit se reconstituer du côté adulte, et une posture nouvelle que le jeune patient doit apprendre. À Bicêtre, la proximité historique entre les équipes pédiatriques du Pr Agnès Linglart et l'endocrinologie adulte du Pr Peter Kamenický a permis de construire un dispositif de transition rodé. Le Pr Peter Kamenický revient sur les conditions d'une transition réussie, entre continuité du suivi, autonomisation progressive et expertise adulte.

Pourquoi la transition dans l'XLH ne peut-elle pas se résumer à un transfert de dossier ?

Pr Kamenický : Parce que c'est une maladie rare et multifacette, qui exige des deux côtés du parcours un véritable écosystème pluridisciplinaire. Du côté pédiatrique, quand la croissance et les déformations des membres inférieurs dominent le tableau, l'endocrino-pédiatre orchestre la prise en charge mais il s'appuie sur les rhumatologues, les orthopédistes, les neurochirurgiens, les dentistes. Côté adulte, c'est la même exigence : il faut pouvoir transférer le jeune vers un endocrinologue, un rhumatologue, un orthopédiste, un dentiste, tous formés à la pathologie. C'est précisément ce que le centre de référence pédiatrique de Bicêtre a remarquablement réussi à structurer. Ce niveau de structuration n'existe pas dans la plupart des autres pays européens.

Qu'est-ce qui rend cette période particulièrement critique ?

Pr Kamenický : Plusieurs choses convergent. D'abord, l'expérience pédiatrique du traitement conventionnel est souvent lourde : les prises répétées, le goût très acide du phosphore, la contrainte quotidienne. Une fois la croissance terminée, beaucoup de jeunes disent simplement : cela suffit ! Il y a aussi la perte d'un bénéfice évident : pendant l'enfance, on traite la croissance et les déformations, c'est visible. À l'âge adulte, c'est moins immédiat. Et l'émancipation joue : ce ne sont plus les parents qui rappellent le traitement. Pourtant, c'est précisément à ce moment-là que la prise en charge reste capitale : le capital osseux continue à se constituer jusqu'à 22-23 ans, après il décline. S'il y a des chirurgies correctrices ou des implants dentaires, il faut les encadrer. S'il y a des pseudo-fractures, des signes d'ostéomalacie, il faut les traiter. C'est aussi l'âge où apparaissent des hyperparathyroïdies, des problèmes d'hypoacousie, et où

INTERVIEW/ De l'endocrinologue



Pr Peter Kamenický
Endocrinologue,
service d'endocrinologie
et des maladies de
la reproduction

Avant, on voyait parfois les jeunes femmes revenir uniquement avec leur enfant atteint. Une transition réussie, c'est quand les patients ne disparaissent pas dans la nature, qu'ils adhèrent au suivi et à la prise en charge proposée

les jeunes commencent à se poser des questions de transmission génétique.

Quels sont les enjeux de la prise en charge propres à cette phase ?

Pr Kamenický : Pour les situations les plus sévères, la transition pose désormais la question de la poursuite du traitement ou de l'adaptation de la prise en charge thérapeutique au-delà de 18 ans. Il ne s'agit pas de proposer la même stratégie à tous : un patient asymptomatique ou très peu symptomatique n'aura pas les mêmes besoins qu'un jeune adulte douloureux présentant des fissures, des douleurs liées à l'ostéomalacie, des chirurgies correctrices à venir ou des implants dentaires à prévoir. L'enjeu est de sortir de l'ancienne idée selon laquelle, une fois la croissance terminée, tout s'arrêtait. À cet âge, le capital osseux continue à se construire, certaines complications doivent être surveillées, et la continuité du suivi reste déterminante.

Comment s'organise concrètement la transition à Bicêtre ?

Pr Kamenický : Les ateliers XLH organisés deux fois par an sont le pivot. Les patients

y rencontrent à la fois leur équipe pédiatrique et l'équipe adulte : c'est là que beaucoup de transitions s'amorcent. S'y ajoutent des consultations conjointes hebdomadaires avec l'endocrinologue adulte, le chirurgien orthopédique, le rhumatologue (à l'âge adulte, ce sont surtout les douleurs ostéoarticulaires qui dominent) et les soins dentaires : chez l'enfant, la problématique est notamment celle des abcès dentaires pouvant survenir sur des dents non cariées ; chez l'adulte, elle concerne davantage les atteintes parodontales et le déchaussement.

Et la place des parents dans ce passage ?

Pr Kamenický : Ils peuvent venir la première fois, c'est rassurant pour tout le monde, mais nous encourageons assez vite le jeune adulte à venir seul. C'est aussi une étape de prise de conscience : la maladie est désormais la sienne. Il y a toute une dimension encore trop peu travaillée : la maladie telle qu'elle est vécue (« illness »), dans l'image de soi, le corps, la douleur, l'activité physique, et pas seulement dans ses paramètres

biologiques (« disease »). Avant, on voyait parfois les jeunes femmes revenir uniquement avec leur enfant atteint. Une transition réussie, c'est quand les patients ne disparaissent pas dans la nature, qu'ils adhèrent au suivi et à la prise en charge proposée.

À quoi reconnaît-on une transition réussie ?

Pr Kamenický : À l'adhésion. Indépendamment de la sévérité de la maladie, c'est le jeune patient qui adhère au programme de suivi, qui le comprend, qui ne disparaît pas dans la nature. Quand cette adhésion est là, on peut préparer la suite, y compris une grossesse, qui nécessite un suivi rapproché et une adaptation de la prise en charge. Dans les maladies rares, la continuité d'une équipe formée est ce qui sécurise vraiment le long cours.

LA RECHERCHE CLINIQUE AU QUOTIDIEN : des registres aux cohortes, le rôle pivot du binôme de recherche



Dans un centre de référence de maladies rares, la recherche clinique n'est pas une activité secondaire : elle est l'un des piliers pour faire progresser la connaissance et améliorer la prise en charge. À Bicêtre, un binôme dédié – l'attachée et le coordonnateur de recherche clinique – fait vivre cette activité au quotidien : coordination des visites, alimentation des bases de données, accompagnement des familles, suivi des registres. Mme Christelle Audrain et Mr Jugurtha Berkenou expliquent comment cette recherche se construit au quotidien au plus près des patients, des familles et des équipes soignantes.

Quelle est votre place dans la recherche clinique sur l'XLH ?

Mr Berkenou : Notre rôle est d'assurer la coordination opérationnelle des études cliniques au sein du centre

investigateur et de faire l'interface entre le médecin investigateur, les patients et leurs familles, le promoteur de l'étude et les autres services de l'hôpital. Lorsqu'un patient est sélectionné pour entrer dans un essai, soit lors d'une consultation, soit lors de la RCP nationale, nous prenons le relais pour compléter l'information de la famille, organiser les visites, coordonner les examens complémentaires (imagerie, radiographies, biologie), faire le lien avec la pharmacie. Nous ne rentrons pas dans l'interprétation médicale, mais nous expliquons les différents aspects du protocole selon ce qui est écrit dans la note d'information patient et nous rassurons les familles à chaque étape. Tout au long du suivi, nous collectons les événements indésirables que le médecin évalue ensuite, et nous alimentons les bases de données mises à disposition par le promoteur. Notre rôle est aussi réglementaire et éthique : nous veillons au respect des droits des patients, à la qualité du consentement, à la conformité des projets soumis aux autorités compétentes

et aux comités de protection des personnes. Comme pour l'investigateur, notre priorité est la sécurité du patient.

Mme Audrain : Notre travail est aussi de faire en sorte que la participation à la recherche n'alourdisse pas le quotidien des familles. Nous nous adaptons à l'âge de l'enfant : sur les prélèvements, par exemple, nous diminuons les volumes, nous attendons une visite annuelle déjà programmée plutôt que de convoquer spécifiquement pour la recherche. Tout prélèvement de recherche est rajouté lors d'une ponction pour un prélèvement de soins. C'est un principe auquel nous tenons.

Sur quels types de projets travaillez-vous principalement ?

Mme Audrain : Je suis particulièrement engagée sur les bases de données et les registres du centre. L'idée est simple : un seul patient ne permet pas de mesurer l'efficacité d'un traitement ; c'est en compilant les examens et les résultats à l'échelle d'une cohorte que l'on parvient à améliorer le soin. J'interviens également dans le cadre d'un programme d'accompagne-

REGARD/ De l'attachée de recherche clinique

ment des familles, confié à un prestataire externe, qui vise à simplifier l'organisation du suivi à domicile et la transmission des informations utiles à l'équipe médicale. Ce type d'organisation permet de limiter le nombre d'interlocuteurs et d'alléger une partie de la charge pratique pour les familles.

Quels projets de recherche clinique ont été conduits autour de l'XLH ?

Mr Berkenou : Le centre a participé à plusieurs types d'études : des essais interventionnels chez de très jeunes patients, des études observationnelles en vie réelle, ainsi qu'un registre national de suivi demandé par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Dans ces différents cadres, notre rôle reste le même : après obtention du consentement, assurer la coordination

opérationnelle selon le protocole spécifique à chaque étude, recueillir les données, documenter les événements indésirables et faire le lien entre les familles, les médecins et les différents interlocuteurs de l'étude. Ces données de qualité permettent ensuite de mieux décrire l'évolution des patients et d'apporter des éléments de décision utiles aux équipes qui les prennent en charge.

Et le projet de biobanque en cours ?

Mr Berkenou : C'est un projet qui nous tient à cœur. Au-delà du registre de soins, nous souhaitons construire une collection biologique (sérum, plasma, ADN, ARN). L'objectif est de mieux comprendre les déterminants de la sévérité de la maladie et les différences d'évolution d'un patient à l'autre. La biobanque peut aider à explorer des facteurs biologiques ou génétiques qui expliqueraient certaines trajectoires cliniques. Les données et les échantillons sont recueillis dans un cadre réglementaire strict, avec l'accord explicite soit des parents et du patient mineur, soit du patient majeur et traités de manière à protéger l'identité des patients. Ce projet peut ouvrir la porte à des innovations thérapeutiques et à de nouvelles



Mme Christelle Audrain
Attachée de
recherche clinique

Notre travail est aussi de faire en sorte que la participation à la recherche n'alourdisse pas le quotidien des familles

stratégies de prise en charge de la maladie XLH.

Un dernier message ?

Mr Berkenou : Que la recherche avance grâce à la coopération entre les professionnels de premier recours, les centres de référence et de compétence, les différents acteurs de la filière et les familles. Plus les patients sont repérés tôt et orientés vers la filière OSCAR, plus il devient possible de documenter l'histoire naturelle de la maladie, d'identifier les besoins, et d'améliorer la prise en charge. Nous avons en France un système exceptionnel dont peu de pays disposent. C'est une chance qu'il faut faire vivre.

Mme Audrain : Et un mot pour les familles : participer à la recherche est exigeant, en temps comme en investissement. Nous tenons à leur dire que rien n'est anodin, et que sans elles et sans les associations qui les relaient, rien de ce que nous faisons ne serait possible.



Mr Jugurtha Berkenou

Chef de projet
et coordonnateur
de recherche
clinique

Plus les patients sont repérés tôt et orientés vers la filière OSCAR, plus il devient possible de documenter l'histoire naturelle de la maladie, d'identifier les besoins, et d'améliorer la prise en charge

REGARD/Du chef
de projet de recherche clinique



POINTS CLÉS À RETENIR :

1/ Tout commence par le diagnostic.

Dans l'XLH, des signes parfois banals – retard de croissance, douleurs, fatigabilité, déformations des membres inférieurs – peuvent masquer une maladie rare. Le dosage du phosphore reste un geste simple, mais déterminant, pour réduire l'errance diagnostique et orienter rapidement les enfants vers un centre expert.

2/ L'expertise pluridisciplinaire structure le parcours.

À Bicêtre, la prise en charge repose sur une équipe formée aux différentes dimensions de la maladie : croissance, squelette, dentition, audition, nutrition, génétique, accompagnement social. Les journées pluridisciplinaires permettent de regrouper les consultations, de fluidifier le suivi et de rompre l'isolement des familles.

3/ La RCP nationale harmonise les pratiques.

La réunion de concertation pluridisciplinaire phospho-calcique offre un espace d'expertise partagé pour discuter les situations diagnostiques ou thérapeutiques complexes. Elle aide les praticiens à ne pas rester seuls face à des dossiers rares, tout en contribuant à la formation collective et à l'harmonisation des décisions.

4/ Le conseil génétique ouvre un temps d'explication et de projection.

L'identification d'une mutation du gène PHEX permet de confirmer le diagnostic, d'organiser l'enquête familiale et d'accompagner les questions de transmission. Le conseil génétique aide les familles à comprendre les risques, à dépasser certaines inquiétudes et à envisager plus sereinement les projets de parentalité.

5/ La continuité du suivi reste essentielle à l'adolescence et à l'âge adulte.

La transition ne se limite pas au transfert d'un dossier : elle suppose de maintenir un écosystème de soins, d'accompagner l'autonomisation du jeune patient et de prévenir les ruptures de suivi. Cette continuité est également portée par la recherche clinique, les registres et les cohortes, qui permettent de mieux documenter l'évolution de la maladie et les besoins des patients.

RÉFÉRENCES :

1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X). Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. Mars 2018.
2. RCP CaP pédiatrique – Maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate : <https://www.filiere-oscar.fr/13555-reunion-de-concertation-pluridisciplinaire.htm>
3. Association RVRH-XLH : <https://www.rvrh-xlh.fr/>

Kyowa Kirin s'engage à découvrir et développer des médicaments innovants au service des patients. En tant que société pharmaceutique spécialisée mondiale, dont le siège est basé au Japon, nous avons investi dans la découverte de médicaments et l'innovation en biotechnologie depuis plus de 70 ans. Nous travaillons actuellement à la conception de la prochaine génération d'anticorps et de thérapies cellulaires et géniques avec le potentiel d'aider les patients atteints de maladies graves et rares. En France, Kyowa Kirin est une Société à Mission, affirmant ainsi son engagement à concilier performance économique, impact positif et responsabilité sociétale. Pour en savoir plus sur les activités de Kyowa Kirin, rendez-vous sur : <https://kyowakirininternational.com/fr-fr/>



Prix des Caducées dans la catégorie «Parcours Patient»

Une revue conçue par RARE à l'écoute, premier média d'influence 100 % maladies rares, **RARE à l'écoute** crée des formats engagés pour mieux faire connaître les parcours de soins, favoriser le diagnostic précoce et valoriser les initiatives des centres experts.

Les **Revues Horizon** sont réalisées en partenariat avec les filières de santé maladies rares et les centres experts hospitaliers concernés.

Plus d'infos et versions digitales sur

www.rarealecoute.com



Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate (CaP)

**Service d'Endocrinologie et
diabète de l'Enfant**

AP-HP - Hôpital Bicêtre

78 rue du Général Leclerc,
94270 Le Kremlin-Bicêtre

Tél. : 01 45 21 78 31 / 01 45 21 78 34



HORIZON XLH N°2

Bientôt disponible sur RARE à l'écoute