

Préface

Des progrès en pédiatrie ont été faits dans tous les domaines au cours des récentes décennies, et le métabolisme phosphocalcique n'a pas été en reste.

Pour que le lecteur apprécie au mieux le chemin parcouru, il m'est apparu opportun d'en rappeler les étapes essentielles, en particulier celles réalisées par des pédiatres et biologistes français, dans un livre qui traite pour la première fois de ce thème, livre qui va naturellement positionner la situation actuelle avec toutes les possibilités offertes désormais au plan des investigations comme des traitements. Il convient de rappeler que les progrès ont tout d'abord été d'ordre technique, transformant complètement l'étude du métabolisme phosphocalcique.

La biochimie, dans les années 1980, maîtrise les techniques radio-immunologiques (permettant de détecter le nanogramme par mL et donc de doser les hormones calciotropes, telle la parathormone immunoréactive), permettant de diagnostiquer simplement les hyper et hypoparathyroïdies. Le dosage de la calcitonine suivra. Ces techniques seront rapportées par Louis David de son séjour américain. Nous les utiliserons également dans le laboratoire de Philippe Brunelle. Mais, si on connaît le troisième élément du trio, à savoir la vitamine D, on ignore alors beaucoup de son (ou plutôt de ses) métabolite(s).

Il faut évoquer là l'épopée américaine d'une jeune chercheuse discrète mais talentueuse, Michèle Garabédian, envoyée par son maître pédiatre et calciophile Pierre Royer, chez le pape de la vitamine D d'alors, l'américain De Luca. Elle mettra en évidence la synthèse par le rein du métabolite terminal et actif de la vitamine D le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, à partir du dérivé précédemment hydroxylé dans le foie, le $25(\text{OH})\text{D}$. Le dosage courant de ce métabolite 1,25, présent dans le sang à la concentration du picogramme par mL, sera permis en routine dans les années 1990, grâce à la technique d'extraction par chromatographie liquide à haute pression. Quant au dosage du dérivé 25, plus aisé car présent dans le sang à la concentration du nanogramme par mL, et même si son remboursement est remis en question en France en 2014, il permettra l'évaluation du statut vitaminique D de l'organisme.

L'utilisation du dosage de l'AMP-cyclique, sanguin et urinaire, véritable second messenger hormonal, aidera à mieux explorer les syndromes de résistance à la parathormone.

Cette capacité biochimique mettra en évidence de « nouveaux venus » dans ce métabolisme : la *parathormone-related peptide*, responsable d'hypercalcémie paranéoplasique, dosage coûteux certes mais important en milieu carcinologique, réalisé par Jean-Pierre Basuyau ; les marqueurs osseux d'ostéogénèse ou d'ostéolyse, bien étudiés chez l'enfant par Juliane Leger, dont l'ostéocalcine et les *cross laps*. Le dernier né sera le *fibroblast growth factor 23* (FGF23), impliqué en physiologie dans la régulation de la phosphatémie et de la synthèse de 1,25, et en pathologie dans certaines hyperphosphatémies avec calcifications, son implication dans l'insuffisance rénale étant particulièrement étudiée par Justine Bacchetta. Quant à Jean Pierre Salles, fort de sa compétence biochimique, il s'attellera en particulier à la physiopathologie osseuse.

La *radiologie* prendra sa part dès les années 1990 avec la possibilité d'apprécier la densité minérale osseuse, jusque-là limitée à l'imprécise lecture des radiographies du tibia et du rachis, grâce à la méthode de densitométrie dite biphotonique. Le caractère peu irradiant de cette technique permettra des études chez le nourrisson réalisées en particulier par Pierre Brailon, mais aussi chez l'adolescent par Gerard Theintz à Genève. Ce dernier démontrera que le capital osseux est acquis dès l'âge de 16 ans chez la fille ! Ces progrès seront complétés dans les années 2000 par la tomодensitométrie osseuse vertébrale, autorisant l'appréciation d'une densité vraie exprimée en gramme par cm^3 . On peut enfin étudier la micro-architecture trabéculaire par tomographie de haute résolution ou IRM, techniques naturellement essentielles à la compréhension de certaines fractures.

Enfin, l'application de la *génétique* à ce métabolisme est apparue dans les années 1990. Son utilisation dans les années 2000 permettra littéralement de faire, comme dans beaucoup de domaines, des bonds dans la compréhension et le diagnostic de beaucoup de situations pathologiques, à commencer par le rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique, dû à une mutation du gène *PHEX*. La mise en évidence du *calcium sensor*, de son rôle, et de ses mutations activatrices ou inhibitrices apportera un nouveau regard sur l'hyperparathyroïdie néonatale et certaines formes d'hypoparathyroïdie ; ce sujet sera traité par Anne Lienhardt. Les différents types de pseudo-hypoparathyroïdies seront individualisés par Agnès Linglart, mais aussi par Marie-Laure Kottler. Cette dernière complétera l'approche faite par Michèle Garabédian concernant la cause de l'hypercalcémie par hypersensibilité à la vitamine D, en l'occurrence une mutation de la 24-hydroxylase, enzyme de dégradation du métabolite actif 1,25.

Face à ces progrès diagnostiques fulgurants, il était donc nécessaire que des moyens *thérapeutiques* adaptés puissent être mis à disposition. Il n'existait guère dans les années 1980 que la vitamine D avec des recommandations officielles de prescription pour la prévention du rachitisme carenciel datant de 1971 ! Ce fut d'abord la possibilité d'utiliser les métabolites de la vitamine D hydroxylés en position 1 (dérivé 1,25(OH)D ou alfacalcidol), assurant une prise en charge plus précise et sûre des hypocalcémies dues aux hypo et pseudo-hypoparathyroïdies, mais aussi de l'ostéodystrophie rénale. Ces dérivés assureront la guérison spectaculaire du rachitisme pseudocarenciel, dont la cause est justement une mutation inactivatrice de la 1-alpha-hydroxylase rénale. Un bond a été fait dans les années 2000 avec l'utilisation des biphosphonates, de nouvelles formes plus adaptées étant progressivement proposées. Ces biphosphonates auront littéralement transformé la prise en charge de l'ostéogenèse imparfaite, mais également celle des hypercalcémies sévères impliquant une lyse osseuse. Enfin, des molécules très adaptées à la physiopathologie seront proposées dans la prise en charge d'affections telles l'hyperparathyroïdie avec les originaux calcimimétiques, ou l'hypercalcémie par hypersensibilité à la vitamine D avec le kétoconazole, bloquant la 1-hydroxylation rénale de cette vitamine.

Il demeure cependant des écueils, exemple en est ce phosphate qui a mauvais goût et dont l'action brève nécessite plusieurs prises par jour, ce qui n'est pas pour favoriser la nécessaire adhérence au traitement des enfants présentant un rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique.

Des *groupes de recherche* sur cette thématique du métabolisme phosphocalcique chez l'enfant s'organiseront, chacun ayant son orientation. Le site de référence sera longtemps parisien et celui de l'unité CNRS des tissus calcifiés est situé à l'hôpital des enfants malades à Paris, dirigée par Sonia Balsan, puis par Michèle Garabédian, dont le thème initial fut la vitamine D. Michèle Garabédian donnera son impulsion à différents travaux sur des thèmes émergents, dont en génétique, en particulier ceux que mèneront Agnès Linglart sur l'étude de la pseudo-hypoparathyroïdie et Anne Lienhart sur celle du *calcium sensor*. Au Vésinet, l'équipe Inserm de Henri Mathieu se sera consacrée à l'identification des sites récepteurs de la vitamine D et aux relations maternofoetales. A Lyon, Bernard Salle, en collaborant avec le Québécois Francis Glorieux, s'orientera vers le métabolisme de cette vitamine en néonatalogie. L'os constituera la préoccupation du groupe toulousain de Jean Pierre Salles. Notre groupe sera davantage sur le créneau de la fonction parathyroïdienne, avec différents dosages de parathormone, tests de stimulation utilisant le dosage de l'AMP cyclique sanguin, marqueurs osseux, dont *cross laps* sanguin et, par hasard, mise en évidence d'une substance immunoréactive *calcitonine like* au cours du purpura fulminans, qui s'avérera secondairement être la procalcitonine !

Puisse ce nouvel ouvrage, paraissant dans la collection « Progrès en pédiatrie » appréciée des pédiatres, et rédigé sous la houlette de deux jeunes talents, Agnès Linglart et Justine Bacchetta, offrir au lecteur les tout récents progrès réalisés dans ce domaine chez l'enfant, c'est-à-dire à un âge où l'implication du métabolisme phosphocalcique et osseux est si cruciale du fait même du phénomène de croissance, et où l'exacerbation des maladies le concernant est à son acmé.

Bonne et utile lecture !

Professeur Eric Mallet
Président du Groupe Calcium de la Société Française de Pédiatrie
CIC Inserm 204, CHU Charles Nicolle, Rouen