



**HAL**  
open science

**Travail de recherche mené au sein du service de  
Médecine bucco-dentaire de l'hôpital Bretonneau sur les  
manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique  
liée à l'X. Volume 2, l'impact du burosumab chez les  
adultes**

Margaux Gadion

► **To cite this version:**

Margaux Gadion. Travail de recherche mené au sein du service de Médecine bucco-dentaire de l'hôpital Bretonneau sur les manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X. Volume 2, l'impact du burosumab chez les adultes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03986764

**HAL Id: dumas-03986764**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03986764v1>**

Submitted on 13 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**

**Année 2022**

**N° D134**

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le : 14 décembre 2022

Par

**Margaux GADION**

**Travail de recherche mené au sein du service de Médecine Bucco-Dentaire de l'hôpital Bretonneau sur les manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X. Volume 2, l'impact du burosumab chez les adultes**

Dirigée par M. le Professeur Martin Biosse Duplan

JURY

Mme le Professeur Catherine Chaussain

Président

M. le Professeur Martin Biosse Duplan

Assesseur

M. le Professeur Olivier Hue

Assesseur

M. le Professeur Philippe Bouchard

Assesseur

M. le Docteur Mathieu Izart

Invité





L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

**Margaux GADION**



## Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme M. RIOU (MCU associé) Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. JUNGO (MCU associé) M. S. KERNER
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOŇ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé) M. B. PAIVA (MCF)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI



DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO Mme M.-J. CRENN M. M. DAAS M. D. DOT M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX Mme L. FRIEDLANDER M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. Y. BOUCHER Mme L. JORDAN M. J.-F. N'GUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. H. DIAKONOFF (MCU associé) M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET Mme M. WOLIKOW M. R. GARCIA M. J.-J. LASFARGUES M. A. LAUTROU M. G. LEVY	M. B. PELLAT Mme A. POLIARD M. J.-L. SAFFAR

Liste mise à jour le 28 septembre 2022



## Remerciements

---

**À Mme le Professeur Catherine Chaussain ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance publique-Hôpitaux de Paris ;**

Ces quelques lignes ne suffisent pas à exprimer tous mes remerciements, ni toute la reconnaissance que je vous dois pour votre accompagnement. Le stage de santé publique que j'ai eu la chance de faire à vos côtés m'a fait découvrir votre domaine d'intervention en maladies rares. Cette expérience m'a apporté beaucoup plus qu'attendu, tant au niveau professionnel que personnel. Merci d'avoir cru en moi dès le premier jour et de m'avoir accordé votre confiance tout au long de mon parcours. Voilà déjà deux années passées à vos côtés. Mes semaines ne seraient pas les mêmes sans notre pause café du mercredi matin, un rituel devenu sacré.

**À M. le Professeur Martin Biosse Duplan ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance publique-Hôpitaux de Paris ;**

C'est à vos côtés que j'ai découvert le monde de la parodontie dès le début de mon externat. Vous m'avez accompagnée dans cette spécialité et donné l'envie d'y évoluer tout en continuant mon apprentissage. Merci pour vos précieux conseils ainsi que pour votre gentillesse et patience, des qualités qui me sont chères et qui m'ont beaucoup aidée dans l'écriture de cette thèse. Je suis très heureuse et reconnaissante d'avoir pu collaborer avec vous sur deux articles publiés cette année.

**À M. le Professeur Olivier Hue ; Docteur en chirurgie dentaire ; Docteur de l'université Paris Diderot ; Professeur Émérite, Faculté d'odontologie – Université Aix Marseille ;**

Vous m'avez suivie et encouragée toute l'année dans ce travail de recherche. Merci de votre bonne humeur toujours au rendez vous, de votre temps et votre écoute attentive. J'espère avoir un jour la recette de votre cake aux fruits que vous réussissez si bien.



**À M. le Professeur Philippe Bouchard ; Docteur en chirurgie dentaire ; Docteur de l'université Paris Diderot ; Professeur Émérite, Faculté d'odontologie – Université Paris Diderot ;**

Merci d'avoir répondu présent, je suis honorée de vous compter parmi les membres de ce jury.

**À M. le Docteur Mathieu Izart ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;**

Tu m'as fait apprécier l'endodontie, ce n'était pas chose facile. Merci de m'avoir partagé ton savoir. Tu as été pour moi à la fois un professeur et un camarade. Je te souhaite le meilleur.



**Résumé :**

L'hypophosphatémie génétique liée à l'X dit « XLH » est une maladie rare qui touche 1 naissance sur 20 000, influant sur le métabolisme phosphocalcique et affectant les os, les muscles et les dents. Cette maladie entraîne un excès de l'hormone FGF23 qui diminue la réabsorption tubulaire du phosphate dans le rein et diminue le taux de vitamine D. Le traitement conventionnel de cette maladie est une association d'analogues actifs de la vitamine D (calcitriol [Rocaltrol®] ou alfacalcidol [Unalpa®]) et de suppléments de phosphate sous forme de gouttes à prise journalière. Récemment une nouvelle thérapie est apparue : le burosumab, administré en injection toutes les 2 semaines. Ce traitement est un anticorps monoclonal humain recombinant, un inhibiteur du facteur de croissance des fibroblastes 23, ce qui présente un intérêt clinique important par rapport au traitement conventionnel. Les patients atteints sont plus à risque de développer des abcès dentaires à cause d'un défaut de minéralisation de la dentine qui facilite les fissures de l'émail et l'invasion bactérienne systémique pulpaire. Les adultes atteints sont également plus à risque de développer des maladies parodontales. Aucune donnée sur l'efficacité du burosumab n'est disponible actuellement sur les manifestations orales, alors que le traitement conventionnel a montré des bénéfices. Le sujet de notre thèse est une étude clinique réalisée dans le service sur les répercussions orales du traitement, dont l'objectif est de mesurer rétrospectivement les effets du traitement sur les manifestations orales. Les données collectées ont été divisées en 2 populations : adultes et enfants. Nous présenterons donc 2 parties en collaboration, une menée sur les adultes par Margaux Gadion et une menée sur les enfants par Agathe Hervé sous la direction du Professeur Martin Biosse Duplan.

**Discipline ou spécialité :**

Médecine buccale

**Mots clés français (fMeSH et Rameau) :**

**fMeSH** : Rachitisme hypophosphatémique familial ; Études rétrospectives

**Rameau** : Hypophosphatémie ; Dents -- Maladie

**Forme ou Genre :**

**fMeSH** : Dissertation universitaire

**Rameau** : Thèses et écrits académiques



**Abstract :**

X-linked genetic hypophosphatemia, also known as “XLH”, is a rare disease that affects 1 in 20,000 births, influencing phosphocalcic metabolism and affecting bones, muscles and teeth. This disease causes an excess of the hormone FGF23 which decreases the tubular reabsorption of phosphate in the kidney and the level of D vitamin. Conventional treatment of this disorder is a combination of active vitamin D analogues (calcitriol [Rocaltrol®] ou alfacalcidol [Unalpa®]) and phosphate supplements in the form of daily drops. Recently a new therapy has appeared: burosumab, administered as an injection every 2 weeks. This treatment is a recombinant human monoclonal antibody, an inhibitor of fibroblast growth factor 23, which is of significant clinical interest compared to conventional treatment. Affected patients are at increased risk of developing dental abscesses due to a defect in dentin mineralization that facilitates enamel fissures and pulp systemic bacterial invasion. Affected adults are at greater risk of developing periodontal disease. No data on the efficacy of burosumab is currently available on oral manifestations, however conventional therapy has shown benefits. The subject of our thesis is a clinical study carried out in our department on the oral repercussions of the treatment, whose objective is to measure retrospectively the effects of the treatment on the oral manifestations. The data collected were divided into 2 populations: adults and children. We will therefore present 2 parts in collaboration, one conducted on adults by Margaux Gadion and one conducted on children by Agathe Hervé under the direction of Professor Martin Biosse Duplan.

**Branch or specialty :**

Oral medicine

**English keywords (MeSH) :**

Familial Hypophosphatemic Rickets ; Retrospective Studies

**Publication type (MeSH) :**

Academic Dissertation



## Liste des abréviations

---

- AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- B : Burosumab
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- ET : Ecart Type
- FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23
- NT : Sans Traitement
- PTH : Hormone Para Thyroïdienne
- TC : Traitement Conventionnel
- TRP : Taux de Réabsorption tubulaire du phosphate
- XLH : X-linked Hypophosphatemia



# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L’HYPOPHOSPHATEMIE GENETIQUE</b> .....	<b>3</b>
1.1 HOMEOSTASIE DU PHOSPHATE.....	3
1.1.1 <i>Le Phosphate</i> .....	3
1.1.2 <i>Vitamine D</i> .....	5
1.2    HYPOPHOSPHATEMIE GENETIQUE LIEE A L’X.....	7
1.3 MANIFESTATIONS GENERALES DU XLH .....	9
1.3.1 <i>Manifestations cliniques</i> .....	9
1.3.2 <i>Manifestations radiologiques</i> .....	11
1.3.3 <i>Manifestations biochimiques</i> .....	12
<b>2 : MANIFESTATIONS ORALES DE L’HYPOPHOSPHATEMIE GENETIQUE LIEE A L’X CHEZ L’ADULTE</b> .....	<b>14</b>
2.1 MANIFESTATIONS DENTAIRES : INFECTIONS ENDODONTIQUES .....	14
2.2 MANIFESTATIONS PARODONTALES.....	16
2.3 AUTRES.....	17
<b>3 : LES EFFETS GENERAUX ET LOCAUX DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DU XLH CHEZ L’ADULTE</b> .....	<b>18</b>
3.1 ABSENCE DE TRAITEMENT .....	18
3.2 TRAITEMENT CONVENTIONNEL.....	19
3.3 BUROSUMAB.....	21
<b>4 : IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE GENERALE SUR LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS ORALES CHEZ L’ADULTE</b> .....	<b>23</b>
4.1 MATERIEL ET METHODES .....	23
4.2 RESULTATS .....	25
4.3 DISCUSSION .....	32
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>36</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>39</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>40</b>

## Introduction

---

L'hypophosphatémie génétique liée à l'X fait partie de la famille des rachitismes vitamino-résistants. Cette pathologie a une influence sur le métabolisme phosphocalcique, affecte les os, les muscles et les dents et se traduit par une carence en vitamine D.

Ils sont à différencier des rachitismes carenciels dus à un déficit alimentaire et/ou un manque d'exposition solaire.

Dans les différents types d'hypophosphatémies génétiques, celle liée à l'X représente la forme la plus fréquente. Nous nous concentrerons dans ce travail uniquement sur cette forme.

Les patients atteints présentent un défaut de minéralisation dentinaire facilitant les fissures amélaire et par conséquent sont plus à risque de complications pulpaires, péri-apicales et parodontales.

Il existe deux types de traitements pour cette maladie :

- Le traitement conventionnel sous forme de gouttes à prise journalière qui associe des analogues actifs de la vitamine D et des suppléments de phosphate.
- Le burosumab qui est un anticorps monoclonal humain recombinant administré en injection toutes les deux semaines.

Si le traitement conventionnel a montré des bénéfices sur les manifestations orales, aucune donnée sur l'efficacité du burosumab n'est disponible actuellement.

Après avoir présenté la physiopathologie du XLH, ses manifestations orales et les effets connus des traitements systémiques sur la santé orale, nous présentons ici les résultats d'une étude menée à l'hôpital Bretonneau sur les patients adultes et enfants non traités, sous traitement conventionnel et sous burosumab et dont l'objectif était de mesurer rétrospectivement les effets des différents traitements sur les manifestations orales.

# 1 : Physiopathologie de l'hypophosphatémie génétique

---

## 1.1 Homéostasie du phosphate

### 1.1.1 Le Phosphate

Le phosphate est une combinaison de phosphore et d'oxygène. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions du corps humain dont le métabolisme énergétique, cellulaire, l'équilibre acido-basique et la minéralisation osseuse(1).

La concentration sérique de phosphate varie au cours de la vie en fonction des besoins physiologiques avec une plus grande concentration lors de l'enfance.

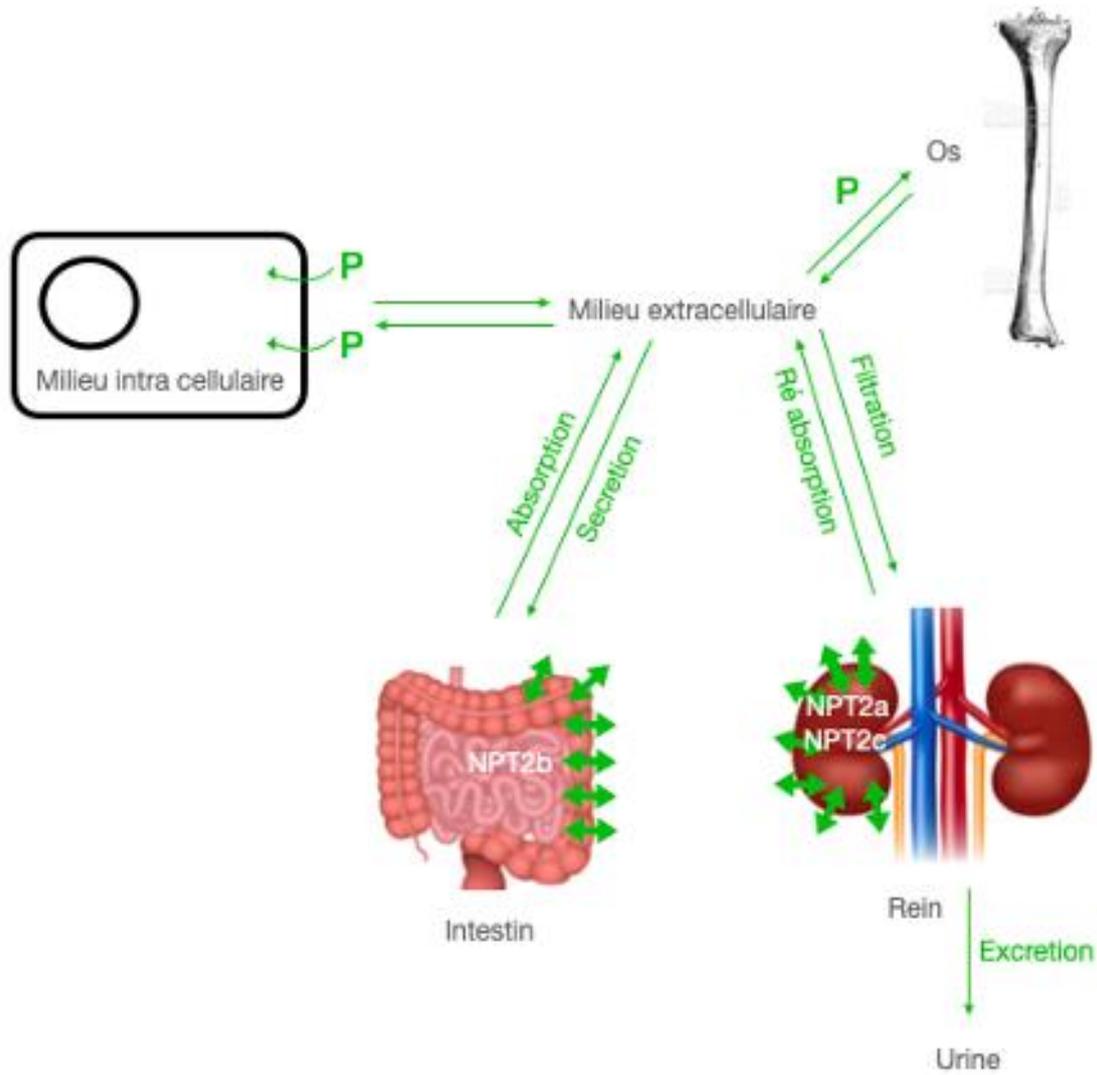
Environ 85% du phosphate de l'organisme est contenu dans l'os, le reste est principalement situé à l'intérieur des cellules où il intervient dans la production d'énergie(2).

Ce taux de phosphate est incorporé avec le calcium pour former l'hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  dans le squelette.

Le phosphate est d'abord absorbé dans l'intestin via de multiples transporteurs avec environ 60 à 70% du phosphate qui provient directement des apports alimentaires. Le phosphate est ensuite excrété par les reins, mais une majorité (85%) est préalablement ré absorbé dans le tubule proximal. Cette ré absorption est saturable, médiée par les « récepteurs » / transporteurs NPT2a et NPT2c(1).

Une partie du phosphate de l'organisme est échangée entre l'os et le milieu extra cellulaire.

Figure 1 : Homéostasie du phosphate dans le corps humain

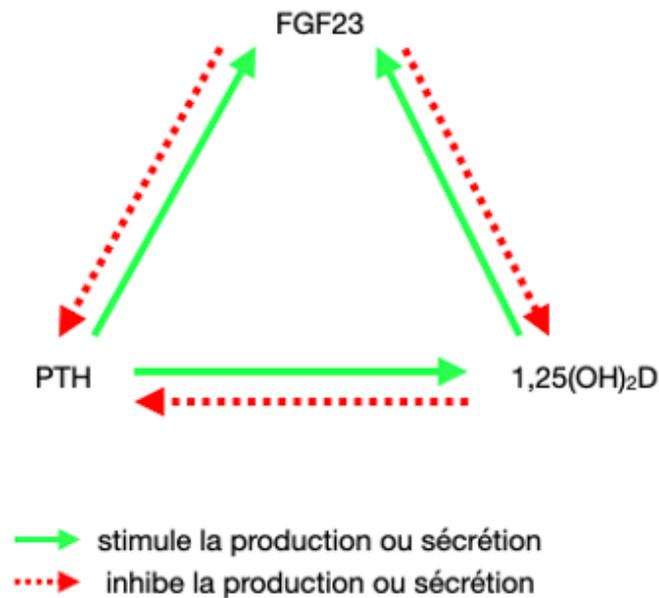


Source : Auteurs, 2022.

Cette ré absorption est régulée par trois facteurs (1) :

- la vitamine D hydroxylée ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ )
- l'hormone para thyroïdienne (PTH)
- le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)

Figure 2 : Inter régulation de FGF23, PTH et 1,25(OH)<sub>2</sub>D



Source : Auteur, 2022.

### 1.1.2 Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, elle existe dans le corps humain sous deux formes :

La vitamine D exogène, retrouvée dans l'alimentation par exemple dans les poissons gras et les œufs. Celle-ci est absorbée au niveau de l'intestin grêle puis transportée dans le sang grâce à la DBP (la vitamine D specific Binding Protein) jusqu'au foie(3).

La vitamine D endogène, synthétisée à partir de la provitamine D dans les couches profondes de l'épiderme. Elle se transforme sous l'effet des rayons ultra-violets en prévitamine D qui s'isomérisent spontanément en vitamine D puis est transportée jusqu'au foie par la circulation sanguine où elle est hydroxylée. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est ensuite formée dans le rein(4).

Ces fonctions essentielles sont de minéraliser le squelette et de contrôler l'homéostasie phosphocalcique.

Au niveau intestinal, elle stimule l'absorption de calcium et de phosphate. Au niveau rénal, elle module leur réabsorption. La vitamine D inhibe la synthèse de la PTH et stimule la production de FGF23 (cf. figure 2)(1).

### **1.1.3 Hormone para thyroïdienne**

La PTH est une hormone issue de la glande para thyroïde constituée de 84 acides aminés et codée sur le chromosome 11(5).

Son rôle primaire est de réguler le calcium et dans un second temps de réabsorber le phosphate au niveau du rein tubulaire ainsi que de stimuler la synthèse de FGF23.

Cette hormone fonctionne en se liant à son récepteur PTH1R, qui diminue l'expression de surface des récepteurs NPT2a et NPT2c et donc diminue la ré absorption de phosphate(1).

Elle stimule l'expression rénale de la 1 alpha hydroxylase ce qui augmente la production de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

De plus, la PTH favorise la différenciation ostéocalcique et la résorption osseuse ce qui entraîne un relargage de calcium. Elle est dégradée dans le foie et les tubules rénaux.

### **1.1.4 Fibroblast growth Factor 23**

FGF 23 est un peptide circulant glycosylé de 32kd, composé de 251 acides aminés dont le rôle est de réguler la ré absorption du phosphate au niveau du rein tubulaire et d'augmenter l'excrétion urinaire de phosphate(6).

Il se lie au complexe FGF récepteur (FGFR) – Klotho, qui a pour action d'inhiber la transcription des gènes codant pour les co-transporteurs sodium phosphate situés dans le rein (NPT2a et 2c) et de l'intestin (2b)(1).

FGF23 peut circuler sous forme active ou inactive en fonction de son clivage au niveau de l'acide aminé 180.

Au niveau du rein, FGF23 diminue la réabsorption rénale de phosphate, inhibe la synthèse rénale de calcitriol (en diminuant la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale) et augmente la dégradation du calcitriol dans le rein (en stimulant la 24 hydroxylase)(7).

Il a également des actions sur la glande parathyroïde. Il inhibe l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase ce qui a pour effet de diminuer localement la synthèse de 1,25(OH)<sub>2</sub>D et d'inhiber la synthèse de PTH(1).

FGF23 agit également sur d'autres types cellulaires, notamment sur les neutrophiles, macrophages, hépatocytes et myocytes.

## 1.2 Hypophosphatémie génétique liée à l'X

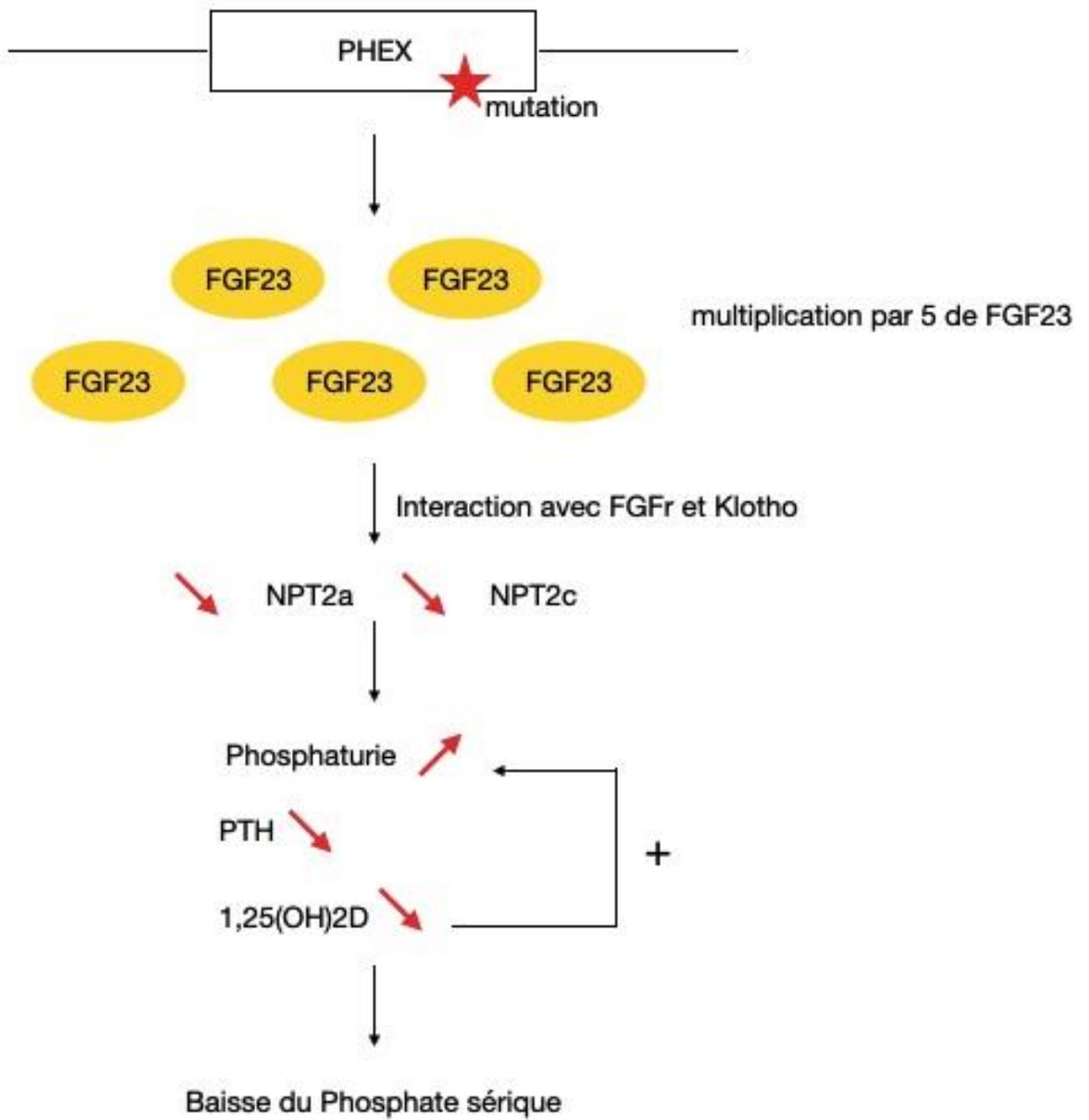
L'hypophosphatémie est définie par une concentration de phosphate plus basse que la normale. La forme la plus fréquente d'hypophosphatémie chronique est l'hypophosphatémie génétique liée à l'X. C'est une maladie génétique squelettique rare qui augmente l'excrétion rénale du phosphate (entraînant une hypophosphatémie) et empêche la minéralisation normale de l'os et de la dentine. Elle touche 1 naissance sur 20 000(7). Il existe d'autres formes d'hypophosphatémie génétique qui sont plus rares encore.

Les patients atteints d'XLH sont porteurs d'une mutation dans le gène *PHEX* (Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome) sur le chromosome X plus précisément dans le locus Xp22.2-22.1, identifié en 1995 avec la méthode de clonage positionnel(1).

Le gène *PHEX* code pour une métallopeptidase zinc, dont le mode d'action est encore inconnu. *PHEX* est exprimé principalement par les ostéocytes, ostéoblastes et odontoblastes.

De nombreuses mutations de ce gène peuvent survenir et entraîner une déficience de la protéine *PHEX*. Le rôle de la protéine est notamment d'inhiber FGF23 en le clivant en 2 fragments et le rendant ainsi inactif. Les patients porteurs de cette déficience ont par conséquent un taux de FGF23 circulant augmenté(8). Les mutations de *PHEX* se traduisent ainsi par une ré absorption diminuée du phosphate présent dans le rein et des conséquences sur le métabolisme de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D(9).

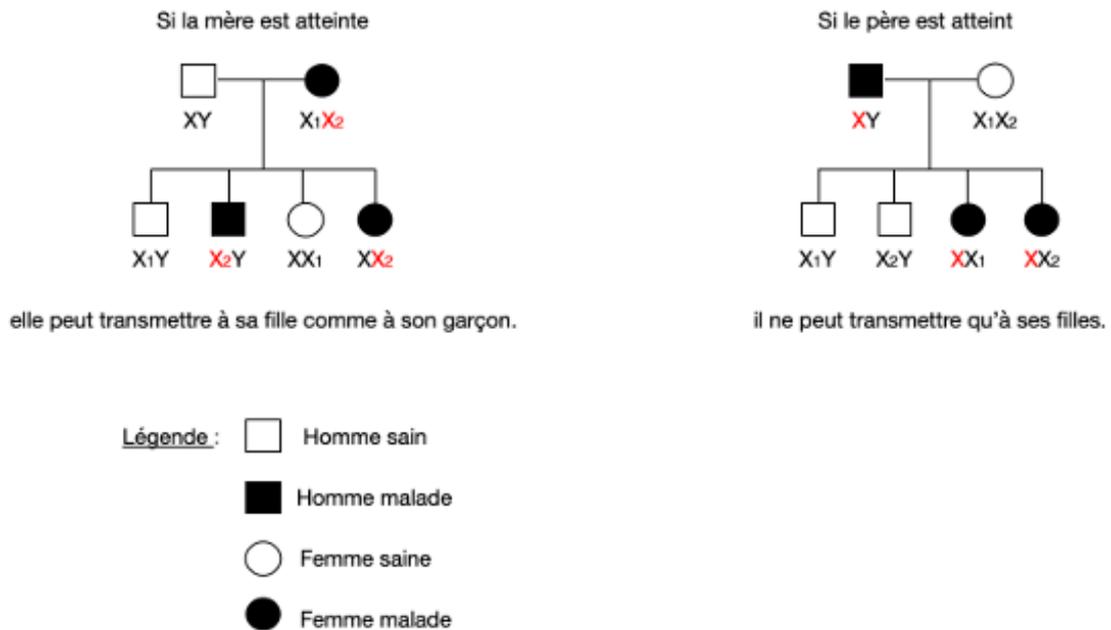
Figure 3 : Mécanismes moléculaires mis en jeu dans le XLH



Source : Auteur, 2022.

Cette pathologie étant liée à l’X, elle se transmet chez les garçons si la mère est porteuse de la mutation, et chez les filles par le père ou la mère(10).

Figure 4 : Transmission génétique d’une mutation liée à l’X



Source : Auteur, 2022.

### 1.3 Manifestations générales du XLH

L’hypophosphatémie génétique liée à l’X entraîne plusieurs manifestations générales chez l’enfant et l’adulte.

Certaines manifestations sont communes à l’enfant et l’adulte, d’autres sont spécifiques. Elles concernent principalement le squelette axial et appendiculaire, les articulations, le crâne, le cerveau, l’oreille, les muscles, la cavité orale et le rein.

Ces manifestations peuvent être détectées cliniquement et/ou radiologiquement.

#### 1.3.1 Manifestations cliniques

Chez l’enfant, on retrouve principalement une croissance retardée et disproportionnée, des craniosténoses, des déformations des membres et un développement moteur retardé.

Les manifestations squelettiques sont plus sévères au niveau des membres inférieurs. Il n’a pas été prouvé si une atteinte plus sévère existait entre les filles et les garçons(9). Les enfants atteints d’XLH ont une taille normale à la naissance et ont des signes de croissance retardé pendant les premières années de vie(9).

Des déformations de genou sont fréquentes et c'est le plus souvent le signe qui permet un diagnostic précoce de la maladie chez les enfants entre 12 et 18 mois si aucun cas n'a été décelé dans la famille. L'apprentissage de la marche est retardé et s'accompagne d'un « dandinement ». Les déformations des membres inférieurs sont de type genu valgum / varum.

La forme générale du crâne peut également être modifiée dû à un élargissement des sutures avec un retard de la fermeture de la fontanelle antérieure(6). Des craniosynostoses, surtout sagittales peuvent être présentes, associées ou non à des manifestations neurologiques telles que la malformation de Chiari I qui touche entre 20 à 50% des patients atteints de XLH. Une malformation de Chiari signifie une descente des amygdales (tonsilles cérébelleuses) à travers le trou occipital ce qui a pour conséquence un obstacle à la circulation du liquide cébrospinal. La prise en charge n'est chirurgicale qu'en cas de malformation symptomatique(11).

Chez l'adulte, des manifestations telles que des fractures, de l'arthrose, des calcifications extra-osseuses (enthésopathies) sont responsables de douleurs osseuses et articulaires ainsi qu'une raideur articulaire et des anomalies de la marche(12). Une perte auditive (pouvant aller jusqu'à la surdité ou des vertiges), une ostéomalacie (persistance du tissu ostéoïde non minéralisé et remodelage osseux diminué) et des douleurs musculaires peuvent aussi être présentes. Les adultes ont souvent une petite taille : la moyenne de taille adulte atteinte chez les femmes est de 150 à 152,4 cm et chez les hommes de 157,3 à 158 cm avec une hauteur de la moitié supérieure du corps dans les valeurs normales, contrairement à la moitié inférieure(9).

Au niveau auditif, on retrouve un déficit auditif pouvant affecter les hautes et basses fréquences associé ou non à des vertiges ou acouphènes. Ce paramètre est difficilement évaluable en raison des nombreux facteurs modifiants (environnementaux, génétique, âge)(13).

L'ensemble de ces manifestations entraîne une diminution de la qualité de vie avec un fort impact psychosocial et représente de multiples handicaps qui affectent la capacité de travailler(14).

Figure 5 : Image de genu valgum/varum comparé à des membres axés



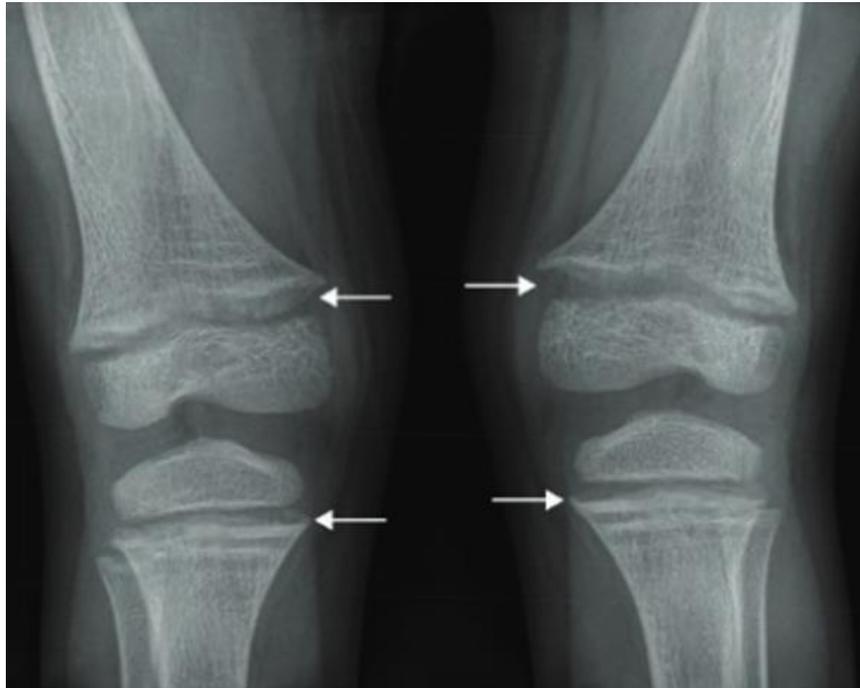
Source : Institut du sport et de l'arthrose, Ostéotomie tibiale de valgisation, 2022.

### 1.3.2 Manifestations radiologiques

L'examen radiologique aujourd'hui le plus utilisé chez les patients adultes atteints d'XLH est le système d'imagerie médicale EOS qui permet d'acquérir deux images (face et profil) simultanément en limitant l'exposition aux rayons X pour le patient et ne produit que 20 à 30% d'irradiation par rapport à un cliché standard(14).

Les principales manifestations radiologiques chez l'enfant se retrouvent surtout au niveau des membres inférieurs avec des images d'évasement des extrémités des métaphyses (du fémur, du tibia et des poignets) et des contours mal définis. Chez l'adulte, des calcifications comme des enthésopathies peuvent être visibles. Elles peuvent commencer à se développer à partir de 40 ans(14).

Figure 6 : Image radiographique d'un enfant atteint de XLH, les flèches mettent en évidence les métaphyses du tibia et fémur



Source : Dahir et al., « X linked hypophosphatemia a new era in management », 2020.

Les examens radiographiques peuvent mettre en évidence les déformations du squelette, d'évaluer l'alignement des articulations, et de diagnostiquer les fractures éventuelles ou pseudo fractures. On estime qu'entre 45 à 60% des patients adultes XLH présentent des fractures ou pseudo fractures(15).

### 1.3.3 Manifestations biochimiques

Les manifestations biochimiques majoritairement retrouvées chez les adultes sont une phosphatémie avec des valeurs inférieures à la normale pour l'âge associée à une perte rénale de phosphate qui se calcule selon le taux de réabsorption tubulaire du phosphate (TRP ou Tmp/GFR).

Une tendance à l'hyperparathyroïdie peut résulter en une augmentation des valeurs de l'hormone parathyroïdienne. La calcémie est normale ou à la limite inférieure de la normale et la calciurie est basse. Les valeurs de la phosphatase alcaline osseuse sont en général élevées contribuant au diagnostic(14). La phosphatase alcaline est présente dans tous les tissus humains mais est particulièrement concentrée dans l'os, ce qui en fait un très bon marqueur.

Le diagnostic de la maladie peut se confirmer par les valeurs le plus souvent élevées de FGF23 intact circulant.

Tableau 1 : Changement des différents marqueurs biochimiques par rapport à la normale chez les patients XLH

Marqueurs biochimiques	Différence par rapport aux valeurs normales
Phosphate plasmatique	↘
Phosphate urinaire	↗
TMP/GFR	↘
Calcium plasmatique	=
Hormone Parathyroïdienne	=, ↗
Activité de la phosphatase alcaline	↗
1,25(OH) <sub>2</sub> D	↘, =
FGF23 intact circulant	=, ↗

Source : Auteur, 2022.

Pour être sûr du diagnostic d'une hypophosphatémie génétique liée à l'X, un test génétique est réalisé à partir d'une prise de sang pour identifier une mutation de perte de fonction du gène *PHEX*. Plusieurs approches peuvent se révéler nécessaire car les mutations de *PHEX* peuvent être de tous types (insertions/délétions, mutations ponctuelles, grandes délétions...)(14).

Il est important de confirmer génétiquement l'étiologie de l'hypophosphatémie avant d'initier un traitement, puisqu'il peut s'avérer difficile de différencier le XLH d'autres hypophosphatémies génétiques. En effet, les signes cliniques, symptômes et marqueurs biochimiques peuvent se révéler similaires(16).

## **2 : Manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X chez l'adulte**

---

### **2.1 Manifestations dentaires : infections endodontiques**

Des manifestations orales sont présentes parce que les différents tissus qui composent la dent (émail, dentine) et le parodonte (os alvéolaire, ciment) sont minéralisés et que le XLH perturbe la minéralisation.

A la différence des os, les dents n'ont pas le potentiel de se remodeler. De plus, la cavité orale est soumise à des agents pathogènes ce qui sur une dent avec un défaut de minéralisation peut mener à des infections soit endodontiques soit parodontales.

Les abcès dentaires sur des dents cliniquement saines sont fréquents chez les patients adultes atteints d'XLH, même si leur fréquence tend à décroître avec l'âge.

Par rapport à la population générale dont on estime la proportion d'adultes ayant eu un abcès dentaire ou plus à 5%, des études ont montré que plus de 60% des adultes XLH ont présenté 5 ou plus d'abcès dentaires(17).

En dentition permanente, les dents les plus atteintes sont les incisives mandibulaires. Les cellulites maxillo-faciales sont rares chez les adultes XLH(17).

Après une infection endodontique, le traitement radiculaire de la dent est le plus souvent nécessaire. L'extraction de la dent peut aussi être indiquée.

Figure 7 : Radiographie panoramique d'un patient âgé de 40 ans atteint de XLH où l'on peut observer 20 dents traitées endodontiquement



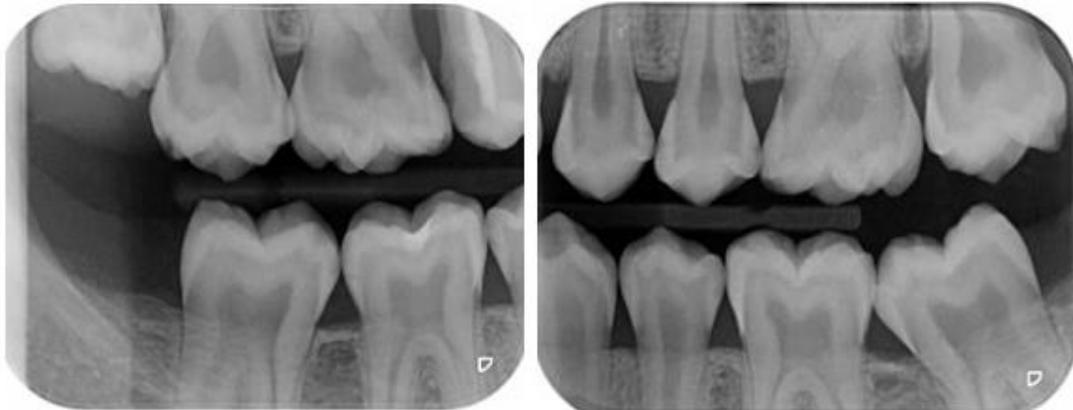
Source : Biosse Duplan, Cas clinique, 2022.

La fréquence des traitements endodontiques est donc nettement supérieure par rapport à la population générale.

L'émail apparaît histologiquement normal mais avec une épaisseur réduite. A l'échelle microscopique des micro-fêlures amélares ont été rapportées. L'invasion par des micro-organismes est donc possible expliquant la survenue d'infection sur des dents exemptes de carie ou de traumatisme.

La dentine est moins minéralisée par un défaut de fusion des calcosphérites au niveau de la dentine circumpulpaire. On observe une chambre pulpaire élargie associée à des cornes pulpaires proéminentes par rapport à des dents saines(18).

Figure 8 : Radiographies rétro-coronaires d'un patient de 25 ans atteint de XLH où l'on peut observer les larges chambres pulpaire



Source : Biosse Duplan, Cas clinique, 2020.

## 2.2 Manifestations parodontales

La perte dentaire chez les adultes XLH est le plus souvent due à la maladie parodontale dont la sévérité et la prévalence est accentuée par la pathologie.

Environ 80% des patients adultes XLH sont atteints d'une parodontite avec une atteinte modérée à sévère(17).

Radiographiquement, il est observé des pertes osseuses horizontales de différentes sévérités le plus souvent associées à des lésions infra-osseuses.

Figure 9 : Radiographie panoramique d'une patiente XLH âgée de 29 ans présentant une atteinte parodontale et des lésions endodontiques



Source : Biosse Duplan, cas clinique, 2022.

On explique ces manifestations parodontales par une hypoplasie du cément observée sur des dents extraites de patients XLH(17). On peut observer également un os alvéolaire avec des trabéculations moins denses et une lamina dura réduite voire absente.

### **2.3 Autres**

La solution implantaire est de plus en plus sollicitée chez ces patients à risque de perte dentaire plus importante que la population générale.

En effet, les caractéristiques cliniques décrites auparavant (chambres pulpaire élargies et parodonte réduit) peuvent contre indiquer les solutions prothétiques fixes ou amovibles partielles.

Il n'est pas connu aujourd'hui si les implants ont un bon taux de succès chez les patients XLH, même si dans une étude qui a consisté à interroger 232 adultes atteints de la maladie, 22 ont rapporté un échec implantaire(19). Deux autres études ont montré des résultats encourageants (confirmation d'ostéointégration à 4 mois après mise en place de l'implant). Compte tenu du retard de cicatrisation osseuse observée au niveau du squelette, il est néanmoins conseillé avant de mettre un implant chez ces patients d'attendre un plus long délai après extraction, d'éviter les mises en charge immédiate et d'attendre un plus long délai avant de mettre en charge l'implant avec la couronne supra implantaire(17)(20).

Il a été remarqué une prévalence augmentée d'éruption ectopique de canine permanente chez les hommes atteints de XLH(12).

Des malocclusions spécifiques ont également été retrouvées, par exemple, un rétrognathisme maxillaire, plus fréquent chez les patients XLH que la population générale. Ceci peut s'expliquer par un défaut de croissance du maxillaire ou de la base du crâne. Ces malocclusions conduisent couramment à une prise en charge orthodontique que ce soit chez les enfants, adolescents ou adultes. Un traitement orthodontique impliquant le remodelage de l'os alvéolaire au cours du déplacement des dents, il est fort probable que ce remodelage soit influencé par la maladie. Il est par conséquent fortement conseillé qu'un patient soit sous traitement avant un traitement orthodontique(17).

## **3 : Les effets généraux et locaux des différents traitements du XLH chez l'adulte**

---

### **3.1 Absence de traitement**

L'absence de traitement chez les patients atteints de XLH peut avoir plusieurs répercussions sur les différents organes.

Tout d'abord, au niveau du squelette des douleurs osseuses peuvent se manifester, responsables des douleurs chroniques. Une ostéomalacie persistante et une altération du renouvellement osseux entraînent une qualité osseuse amoindrie qui peut se manifester par des fractures(21).

Au niveau articulaire, des enthésopathies sont retrouvées surtout au niveau des chevilles (fréquence qui tend à augmenter avec l'âge). Une accélération de l'arthrose au niveau des articulations portantes comme la hanche ou le genou est également présente(13). L'arthrose est en partie liée aux déformations squelettiques des membres inférieurs qui peuvent être apparues au cours de la croissance et qui sont responsables d'un mauvais alignement des articulations et d'une potentielle limitation sévère des amplitudes de mouvement(22).

Ensuite, il existe un retentissement au niveau des muscles. En effet, on retrouve un affaiblissement musculaire qui peut s'expliquer par une densité musculaire plus faible même si la taille reste inchangée. Il a été comparé la force musculaire maximale des patients atteints d'XLH non traités par rapport aux patients avec un traitement, celle-ci était plus faible chez les non traités(23).

Au niveau oral, des abcès dentaires apparaissent de manière spontanée ce qui mène aux traitements endodontiques ou à la perte de ces dents. Ces abcès sont plus courants chez les adultes non traités par rapport à ceux sous traitement conventionnel. Sur le plan parodontal, la perte d'attache est supérieure chez les adultes non traités par rapport aux adultes ayant poursuivi le traitement conventionnel à la fin de la croissance(24).

### 3.2 Traitement conventionnel

Le traitement conventionnel consiste en un analogue de la vitamine D actif associée à une supplémentation en phosphate. A partir de 1970, l'analogue de la vitamine D est remplacé pour une forme de vitamine D1 hydroxylée.

Ce traitement est composé d'ALFACALCIDOL (UN ALFA) (1 prise journalière) ou de CALCITRIOL (2 prises journalières) qui correspondent à l'analogue de la vitamine D1 alpha hydroxylée. Les doses de départ sont de 1 à 2 µg / jour pour l'ALFACALCIDOL et de 0,5 à 1 µg / jour pour le CALCITRIOL(13).

La supplémentation en phosphate PHOSPHONEUROS repose sur une posologie usuelle de 150 à 200 gouttes par jour réparties en 2 ou 3 prises au cours de la journée. Ces doses sont ajustées au poids du patient et à son taux de PTH.

L'objectif premier du traitement est de contrer la déficience de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et d'augmenter la phosphatémie. Un des paramètres biologiques qui permet de savoir si le traitement fonctionne chez un patient est la valeur de la phosphatase alcaline diminuée.

Les objectifs secondaires sont :

- De minimiser le handicap fonctionnel ;
- De rétablir l'alignement des membres inférieurs ;
- D'améliorer la minéralisation osseuse et dentaire ;
- D'augmenter la force musculaire.

Cependant cette thérapie peut ne pas corriger la cause de la maladie ou normaliser le phosphore sérique à jeun. Après l'administration orale de phosphate, les taux sériques augmentent rapidement mais reviennent à la normalité en une heure et demie ; par conséquent, le phosphate doit être administré fréquemment et ce jusqu'à 4 à 6 fois par jour(15).

Au niveau squelettique, chez l'enfant, le traitement conventionnel restaure partiellement à totalement la forme des os et la croissance. Après deux ans de traitement avec une bonne observance, la vitesse de croissance est restaurée à son maximum pour la majorité des patients(13). La taille adulte est plus élevée chez ceux qui commencent le traitement au cours de la première année de vie par rapport à ceux qui le commencent après l'âge d'un an, et cette différence est présente malgré un degré similaire d'hypophosphatémie dans les deux sous-groupes(9). Chez l'adulte, le traitement a un effet bénéfique sur les douleurs osseuses, améliore l'ostéomalacie et pourrait diminuer le risque de fractures ou pseudo fractures.

Au niveau articulaire, il n'a pas été démontré d'effets sur les enthésopathies ou l'arthrose(6).

Au niveau rénal, des calcifications ectopiques sont retrouvées. Selon les études, 22 à 100% des patients atteints d'XLH présentent une néphrocalcinose au cours de leur vie. Ces néphrocalcinoses sont la conséquence de la supplémentation en vitamine D active et en phosphate qui peuvent s'accompagner d'une hypercalciurie. Un examen ultrason est recommandé chaque année pour cette raison(6).

Une hyperparathyroïdie secondaire est également un effet indésirable du traitement conventionnel, dû à un excès de phosphate qui stimule la PTH et cause la baisse de la calcémie(25).

Au niveau auditif, on retrouve également une déficience auditive. Il n'est pas connu aujourd'hui si le traitement conventionnel modifie l'évolution de l'audition(13).

Au niveau du système cardiovasculaire, de l'hypertension artérielle peut être retrouvée mais reste une complication rare du traitement(22).

Au niveau de la sphère orale, le traitement conventionnel chez l'enfant restaure partiellement à totalement la minéralisation dentaire et réduit la survenue des infections endodontiques. Chez l'adulte, il semble que la poursuite du traitement conventionnel soit également associée à une réduction du nombre d'abcès, probablement par une amélioration continue de la minéralisation de la dentine(26)(24). Le traitement conventionnel chez l'adulte améliorerait aussi les atteintes parodontales dues au XLH avec des effets sur le cément(24).

Cependant certaines altérations persistent : le ratio chambre pulpaire / tissu dentaire reste élevé(18).

Pour conclure, plus le traitement est débuté tôt, meilleurs sont les résultats. Malgré tout, les anomalies ne sont jamais entièrement résolues. Par exemple, une chirurgie orthopédique dans l'enfance est souvent nécessaire et les patients ont invariablement une petite taille malgré un traitement bien pris. Un des inconvénients est que celui-ci est souvent arrêté à l'âge adulte et ce pour de multiples raisons : la prise du traitement est pénible selon les patients (mauvais goût du phosphate, altérations du transit intestinal), prises journalières, effets indésirables importants. La difficulté d'adhésion est donc importante(27).

Chez l'adulte, il est prescrit chez les patients avec des douleurs osseuses, présentant des fractures ou pseudo fractures ou nécessitant une chirurgie osseuse (orthopédique, implantaire). Il est également initié dans les situations qui demandent une forte demande en phosphate et calcium comme la

grossesse (pour assurer une minéralisation adéquate du fœtus) ou bien pendant l'allaitement (pour activer suffisamment la galactopoïèse). Et dans les deux cas, l'objectif est de prévenir une détérioration en phosphate dans l'organisme maternel(13).

Il est fondamental de suivre les patients traités pour prévenir de complications endocrinienne, rhumatologique ou rénale, d'où la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire(14). Une surveillance des valeurs biologiques est recommandée chez les patients traités avec la mesure de l'excrétion urinaire de calcium, de la PTH, le test des fonctions rénales et une imagerie des reins.

### **3.3 Burosumab**

Le traitement burosumab est un anticorps monoclonal humain recombinant (anciennement nommé KRN23) qui se lie et inhibe FGF23 pour corriger l'hypophosphatémie. Il a été approuvé en 2018 pour le traitement de l'hypophosphatémie des adultes et enfants atteints d'XLH(28).

Il est commercialisé sous le nom de crysvita.

Ce traitement fonctionne en corrigeant les anomalies biochimiques en restaurant l'homéostasie du phosphate. Il bloque l'excès circulant de FGF23 (principale caractéristique physiopathologique du XLH), ce qui augmente la ré absorption de phosphate rénal et normalise le taux plasmatique.

Chez l'enfant, il a pour objectif principal d'améliorer la croissance et la minéralisation osseuse. Chez l'adulte, l'objectif est d'améliorer l'ostéomalacie, de cicatriser les fractures et pseudo fractures et de supprimer les limitations d'activité physique liée à la faiblesse musculaire et les douleurs chroniques.

La dose initiale recommandée de burosumab est de 0,4 mg/kg de poids corporel, ensuite la dose d'entretien habituelle est de 0,8 mg/kg injectée toutes les deux semaines. La dose maximale est de 90 mg(14).

Aucun effet indésirable n'a été trouvé : absence de changement significatif de calcium plasmatique ou urinaire, absence de néphrocalcinose, risque diminué d'hyperparathyroïdie et de diarrhée, ce qui représente une différence majeure avec le traitement conventionnel. Cependant les effets sur les tissus dentaires sont encore méconnus(29).

Selon la Haute Autorité de Santé, le burosumab est indiqué à l'âge adulte chez les patients traités depuis l'enfance et pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable. Il est également indiqué chez les adultes symptomatiques (patients avec douleurs, raideurs, fatigue) et chez ceux ayant une atteinte structurale (fractures, pseudo-fractures, enthésopathies, arthrose précoce)

avec une altération importante de leur qualité de vie malgré un traitement conventionnel. Il peut être initié en cas d'intolérance ou de contre-indication au traitement conventionnel(30).

Au niveau squelettique, le burosumab permet d'améliorer les douleurs osseuses et la cicatrisation osseuse. Néanmoins, il ne corrige pas la taille des os chez l'adulte mais a un effet sur leur minéralisation. On a retrouvé une augmentation significative des marqueurs biochimiques responsables de la formation et résorption osseuse avec le burosumab(31).

Selon une étude contrôlée randomisée en double aveugle de phase 3 évaluant l'efficacité du burosumab chez les adultes atteints d'XLH, les chances de guérison d'une fracture dans le groupe burosumab est de 16,8 fois plus grande que dans le groupe placebo. En chiffres, une réduction des fractures actives a été observée de 43,1% à 7,7% dans le groupe burosumab par rapport au placebo(31).

Au niveau musculaire, une étude a montré que le burosumab augmentait la force de préhension et la capacité de mouvement spontané par rapport aux non traités. Cependant ce traitement n'augmentait pas le poids musculaire ni l'épaisseur ou le nombre de myofibres(23).

Au niveau articulaire, il contribue à améliorer les raideurs articulaires. Les effets n'ont pas été prouvés pour les enthésopathies mais les patients ressentent une amélioration sur leur perception des douleurs articulaires(6).

Au niveau de la sphère orale, il n'y a pas d'étude sur l'effet du burosumab sur les manifestations dentaires ou parodontales. Seule une étude en 2021 a comparé les effets du traitement conventionnel et burosumab sur la minéralisation dentoalvéolaire des souris mutés Hyp (souris avec mutation du gène *PHEX* représentant le phénotype XLH)(17). Ils ont comparé l'analyse des hémimandibules par microtomographie aux rayons X, histochimie et immunohistochimie des témoins sains et des Hyp non traités. Les deux traitements ont maintenu une calcémie normale, ont augmenté le phosphate plasmatique et ont amélioré la minéralisation dentoalvéolaire. Les deux traitements ont amélioré le volume de dentine minéralisée et l'organisation du parodonte (notamment l'épaisseur du ciment), mais le traitement conventionnel a eu plus d'effet significatif sur ces paramètres.

Un point important est le coût du Burosumab. En effet c'est un traitement dont le prix avoisine 200 000 euros par an pour un adulte. Il est entièrement pris en charge par l'assurance maladie(27).

## 4 : Impact de la prise en charge générale sur la survenue des manifestations orales chez l'adulte

---

### 4.1 Matériel et méthodes

L'étude que nous avons menée dans le service de médecine bucco-dentaire de l'hôpital Bretonneau, est une étude rétrospective et monocentrique. Ont été inclus les patients diagnostiqués d'un rachitisme hypophosphatémique génétique lié à l'X et âgés de plus de 18 ans. Ils ont été adressés et suivis de 2019 à 2022 dans notre centre de référence maladies rares OSCAR.

Le suivi dentaire dans notre centre devait être d'au moins d'une période d'un an.

Les critères d'exclusion étaient :

- La présence d'une autre pathologie pouvant affecter la santé orale,
- Le manque d'information sur le type de traitement XLH,
- La période de suivi dentaire dans notre centre inférieure d'un an,
- Le patient non porteur d'une mutation PHEX.

Les données recherchées et collectées ont été les suivantes :

- sexe,
- âge lors du diagnostic XLH,
- prise ou non de traitement conventionnel pendant l'enfance,
- arrêt ou non du traitement à la fin de la croissance,
- prise ou non du traitement conventionnel pendant la vie adulte avec leurs périodes et durées en mois,
- prise ou non du traitement burosumab au cours de la vie adulte avec leurs périodes et durées en mois,
- arrêt de traitements avec périodes et durées en mois,
- durée du suivi dans notre centre,
- nombre d'infections endodontiques diagnostiquées soit cliniquement ou radiologiquement au cours du suivi, comprenant abcès endodontique, lésion endo-parodontale ou image radiographique entraînant le traitement ou retraitement endodontique de la dent,
- nombre de cellulites faciales d'origine dentaire pendant le suivi,

- présence d'implants : les dates de la pose et les dents concernées, la période de suivi, ainsi que la survenue d'événements : échec primaire ou secondaire, et complications infectieuse (mucosite, péri-implantite) ou mécanique (dévissage).
- consommation de tabac.

Les diagnostics des infections endodontiques et cellulites faciales d'origine dentaire ont été confirmés cliniquement et radiographiquement par des dentistes ayant l'habitude de travailler sur les complications orales du XLH.

Il a été calculé pour chaque patient le nombre d'infections endodontiques par mois de suivi pendant le même traitement XLH.

Uniquement les infections endodontiques diagnostiquées pendant la période de suivi dans notre centre ont été comptabilisées.

L'analyse statistique descriptive de la population et les résultats ont été résumés sous forme de moyenne et d'écart-type (ET) pour les données continues et de n (%) pour les données catégorielles.

L'analyse effectuée était de type univariée, puis multivariée en fonction de la présence ou non de différence significative lors de l'analyse univariée. Le critère d'évaluation principal était le nombre d'infections d'origine dentaire par mois de suivi dentaire. Le critère d'évaluation secondaire était le nombre de cellulites d'origine dentaire par mois de suivi dentaire. L'association entre le nombre d'infections dentaires par mois et le traitement reçu (B pour burosumab, TC pour traitement conventionnel ou NT pour sans traitement) a été évaluée à l'aide d'un modèle de régression linéaire pour les valeurs chiffrées. Aucun patient n'a été inclus dans 2 groupes différents.

Pour toutes les analyses, une valeur  $P < 0,05$  a été considérée comme significative. Toutes les analyses ont été effectuées sur le logiciel statistique R, version 3.5.2. par le Dr Julia Herrou.

Cette étude a été conçue, menée, enregistrée et présentée en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki établis par l'Organisation Mondiale de la Santé sur la recherche médicale impliquant des sujets humains. Tous les participants ont été informés à l'oral à propos de la potentielle utilisation de leurs données médicales anonymisées et la non-objection des participants a été collectée. Tous les participants ont eu le droit de se retirer de l'étude à n'importe quel moment en complétant le formulaire suivant disponible sur : <http://recherche.aphp.fr/eds/droit-opposition>.

Selon la loi Jardé, les études rétrospectives monocentriques anonymes ne requiert pas l'accord du comité d'éthique local. Cependant, cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de notre institution (AP-HP). Elle a également été approuvée par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

## 4.2 Résultats

Sur les 53 dossiers analysés de patients adultes atteints d'XLH suivis dans notre centre, 31 ont finalement été inclus. Ils étaient âgés de 20 à 73 ans.

Les raisons de la non-inclusion étaient soit un suivi dentaire inférieur à un an (n=7), soit le patient n'avait été vu qu'une seule fois dans notre centre (n=12), soit l'absence de mutation *PHEX* (n=2), soit l'absence de données dentaires dans le dossier (n=1).

L'échantillon de l'étude était composé de 31 adultes, dont 12 hommes (38,7%) et 19 femmes (61,3%). Treize patients ont été traités avec le traitement conventionnel (CT) (41,9%), 8 avec le burosumab (25,8%) et 10 sans traitement (NT) (32,3%). Les indications du burosumab étaient : la poursuite du traitement à l'âge adulte quand celui-ci avait été débuté pendant l'enfance et que l'interruption de traitement était non envisageable (n=1), chez les patients adultes symptomatiques malgré un traitement conventionnel (n=5) ou en cas d'intolérance au traitement (n=2). Dans notre échantillon, aucun participant n'a été inclus dans 2 groupes différents.

Le tableau 2 et les figures suivantes présentent les caractéristiques des échantillons. L'âge moyen au début du traitement XLH était de 33,2 ans (ET 12,8) dans le groupe TC, de 37,4 (ET 13,1) dans le groupe burosumab et de 26 ans (ET 12,8) dans le groupe sans traitement (P=0,18). La durée moyenne du traitement XLH était de 137,5 mois (ET 142,2) dans le groupe TC, de 62,1 (ET 19,9) dans le groupe burosumab et de 318,6 mois (ET 133,4) dans le groupe sans traitement (P=0,0003). L'âge moyen au début du suivi dentaire était de 40,4 ans (ET 15) dans le groupe TC, de 38,4 (ET 12,8) dans le groupe burosumab et de 45,4 ans (ET 10,1) (P=0,5). La durée moyenne du suivi dentaire était de 24,1 mois (ET 11,1) dans le groupe TC, de 40,8 mois (ET 18) dans le groupe burosumab et de 43 mois (ET 40,8) dans le groupe sans traitement (P=0,18). Vingt-trois adultes (74,2 %) ont été diagnostiqués avec au moins une infection endodontique pendant le suivi dentaire tandis que 0 ont présenté une cellulite faciale d'origine dentaire. Le nombre moyen d'infections endodontiques par mois de suivi dentaire était de 0,08 (ET 0,12) dans la population étudiée, de 0,09 (ET 0,14) dans le groupe TC, de 0,03 (ET 0,03) dans le groupe burosumab et de 0,12 (ET 0,11) dans le groupe sans traitement (P=0,31). Les infections endodontiques n'ont donc pas été significativement différentes dans les 3 groupes.

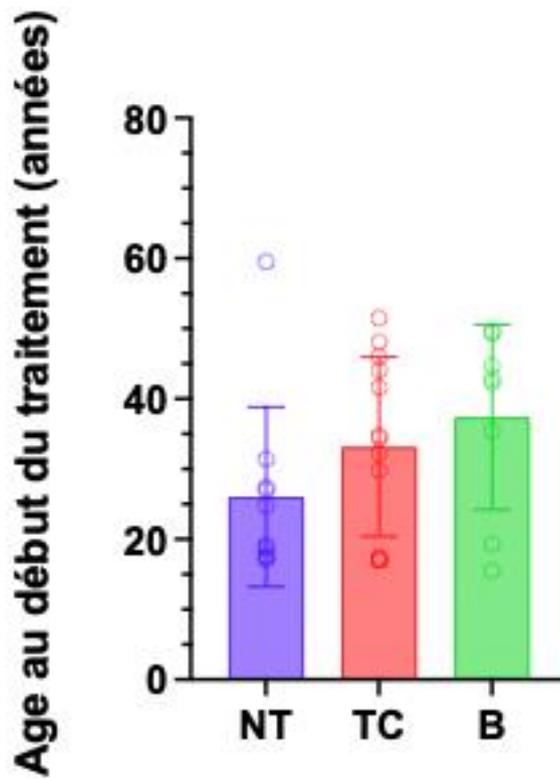
Aucune cellulite oro-faciale n'a été rapporté chez les participants à l'étude pendant la durée de suivi.

Tableau 2 : Caractéristiques des participants en fonction du traitement. Valeurs en moyenne +/- ET

<b>Variabes</b>	<b>Tous les patients (n=31)</b>	<b>Traitement Burosumab (n=8)</b>	<b>Traitement Conventionnel (n=13)</b>	<b>Sans Traitement (n=10)</b>	<b>Comparaison entre les 3 groupes (p value)</b>
Sexe, n					
Homme	12 (38,7)	2 (25)	7 (53,9)	4 (30)	
Femme	19 (61,3)	6 (75)	6 (46,1)	6 (70)	0,33
Age au début du traitement XLH (années)	31,9 (13,2)	37,4 (13,1)	33,2 (12,8)	26 (12,8)	0,18
Durée du traitement XLH (mois)	176,5 (156,2)	62,1 (19,9)	137,5 (142,2)	318,6 (133,4)	0,0003
Age au début du suivi dentaire (années)	41,5 (12,9)	38,4 (12,8)	40,4 (15,0)	45,4 (10,1)	0,5
Durée du suivi dentaire (mois)	34,5 (26,6)	40,8 (18,0)	24,1 (11,1)	43 (40,8)	0,18
Nombre d'infections par mois de suivi dentaire (n/mois)	0,08 (0,12)	0,03 (0,03)	0,09 (0,14)	0,12 (0,11)	0,31

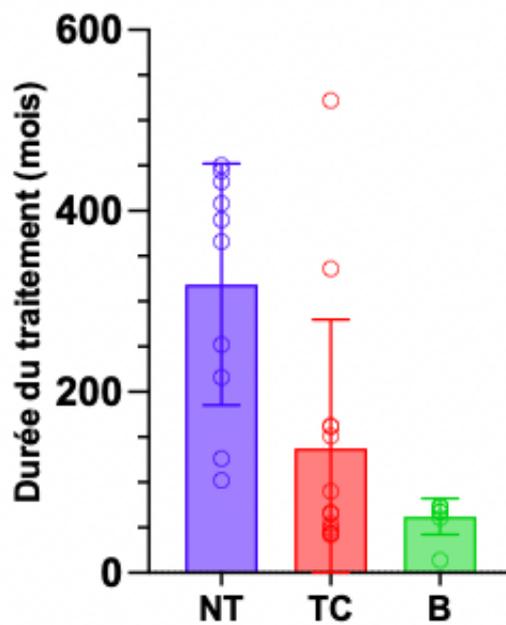
Source : Auteur, 2022.

Figure 10 : Âge au début du traitement en années en fonction du traitement reçu



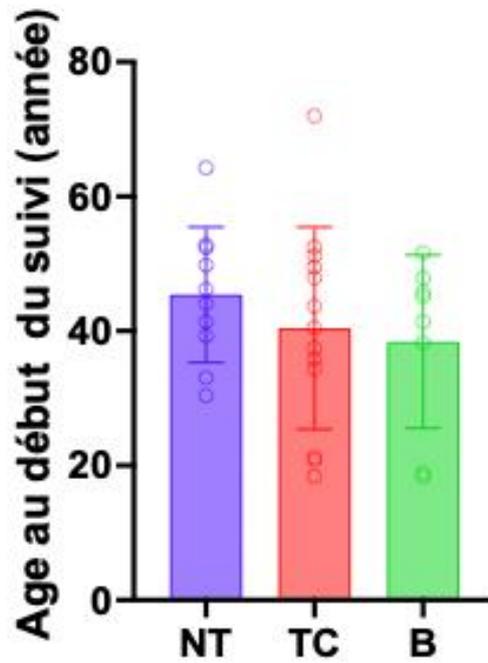
Source : Auteur, 2022.

Figure 11 : Durée du traitement en mois en fonction du traitement reçu



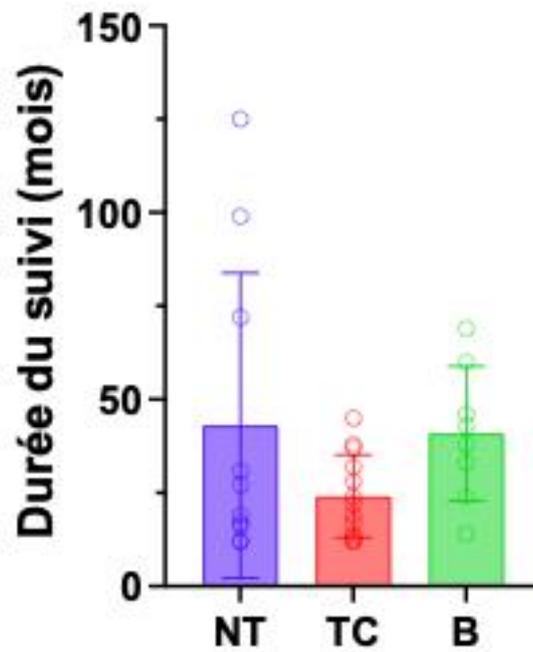
Source : Auteur, 2022.

Figure 12 : Âge au début du suivi en années en fonction du traitement



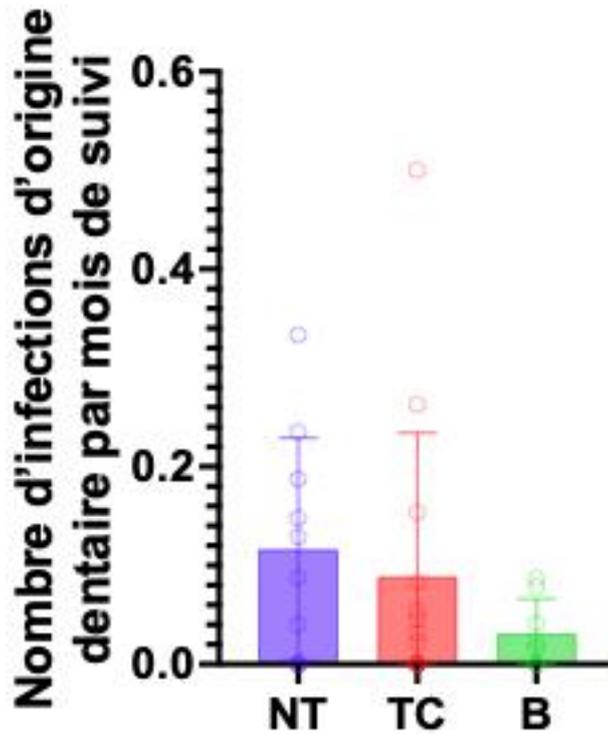
Source : Auteur, 2022.

Figure 13 : Durée du suivi en mois en fonction du traitement reçu



Source : Auteur, 2022.

Figure 14 : Nombre d'infections endodontiques par mois de suivi en fonction du type de traitement



Source : Auteur, 2022.

Il a été comparé le nombre d'infections endodontiques chez les patients avec un traitement (n=21) (conventionnel ou burosumab) et sans (n=10). La valeur moyenne obtenue chez les patients sous traitement était de 0,06 (ET 0,12) et de 0,12 chez les patients sans traitement (ET 0,12) (P=0,27). Aucune différence significative n'a été retrouvée.

Tableau 3 : Nombre d'infections endodontiques chez patients avec traitement ou sans. Valeurs en moyenne +/- ET

Variables	Traitement (conventionnel ou burosumab)	Sans Traitement (NT)	Comparaison entre les 2 groupes (p value)
Nombre	21	10	
Nombre d'infections par mois de suivi	0,06 (0,12)	0,12 (0,12)	0,27

Source : Auteur, 2022.





### 4.3 Discussion

Alors que le traitement conventionnel avait montré de bons résultats dans la diminution des abcès en améliorant la minéralisation dentinaire chez l'enfant(18) comme chez l'adulte(26)(24), nous n'avons pas observé dans notre étude de différences significatives entre les différents traitements du XLH.

Plusieurs limites à notre étude existent et pourraient contribuer à l'absence de différences significatives entre les groupes. Il est important de rappeler que chaque patient XLH a une atteinte de la maladie avec une sévérité variable, ce qui se traduit par des manifestations orales différentes entre patients y compris au sein d'un même groupe. Pour le groupe traitement conventionnel, la sévérité de l'atteinte orale dépend aussi de l'âge auquel le traitement a débuté et du suivi pendant l'enfance. De plus, ici nous étudions l'impact du burosumab avec différents dosages en fonction des patients. Tout cela représente des variables non négligeables dans les résultats de l'étude. De plus, la variable recherchée dans cette étude, les infections d'origine dentaire, est un événement rare. Pour tous les patients XLH, avec ou sans traitement, en moyenne, on diagnostique moins d'un abcès par an pour un adulte. Cette étude est limitée par le nombre de participants inclus et la durée de suivi chez les patients sous burosumab, réduite par l'autorisation relativement récente du burosumab chez l'adulte. Il est nécessaire pour pouvoir conclure sur un effet du burosumab sur les manifestations orales, de continuer ce travail de recherche, en augmentant la taille de notre échantillon et la durée du suivi dentaire.

Tout de même, plusieurs études récentes ont montré l'intérêt du burosumab dans le traitement des manifestations musculo-squelettiques du XLH chez l'enfant(33)(22) mais son effet reste inconnu sur la minéralisation des tissus dentaires et sur les complications buccales. Ici, pour la première fois, une étude a été réalisée dans ce but. Même si l'on ne peut pas conclure que le burosumab est un impact positif sur les manifestations orales chez les adultes, il a été néanmoins observé moins d'infections endodontiques dans ce groupe par rapport aux non traités ou traitement conventionnel.

La plupart des études effectuées sur l'incidence des abcès dentaires chez les patients atteints de XLH sont récoltés lors d'entretiens. Ici, nous avons collecté uniquement des données cliniques diagnostiquées par des dentistes expérimentés de la maladie XLH au cours du suivi dentaire.

Ici, nous avons voulu étudier l'impact d'un traitement qui a montré des bénéfices sur la minéralisation dentinaire. En effet, la principale cause des infections endodontiques spontanés est un défaut dans la formation et minéralisation de la dentine(34). Il a été montré chez les souris Hyp, un modèle murin qui reproduit le phénotype XLH, qu'un traitement précoce avec un anticorps neutralisant le FGF23 augmenterait la formation et la minéralisation de la pré-dentine(32). De plus, les individus présentant

une déficience en FGF23 ont une formation de dentine accrue et un volume de chambre pulpaire réduit(35).

Or, ici, on initie le burosumab tardivement chez des patients adultes, là où la dentine a terminé sa minéralisation depuis longtemps. Il a été démontré, dans l'os, que la sécrétion accrue de FGF23 contribue directement aux défauts de minéralisation, indépendamment de la phosphatémie(36). On ignore encore si un tel mécanisme existe dans la dentine. Il est possible que la normalisation de la phosphatémie et/ou le ciblage du FGF23 lèvent localement une inhibition de la minéralisation même après la formation de la couronne de la dent. En effet, chez les souris Hyp, un anticorps neutralisant le FGF23 a amélioré le volume de la couronne dentinaire en induisant la formation de dentine réparatrice(32).

On peut également envisager une modulation de la réponse immunitaire par le burosumab. Dans les maladies rénales chroniques, une autre condition où on a un taux élevé de FGF23 circulant, un taux sérique élevé de FGF23 est associé à un risque accru d'infection(37). Il a été observé qu'un niveau élevé de FGF23 peut moduler la fonction et le recrutement des neutrophiles et d'autres leucocytes et altérer la réponse immunitaire(38)(39). Le burosumab, en ciblant le FGF23 excessif, pourrait améliorer la réponse immunitaire et réduire la survenue d'abcès dentaires.

Nous n'avons pas observé une différence significative d'infections d'origine dentaire chez les hommes par rapport aux femmes. A la différence des enfants, où on a rapporté moins d'abcès chez les filles par rapport aux garçons. Une des explications pourrait être la présence d'un second allèle *PHEX* non muté chez les femmes qui pourrait partiellement compenser l'allèle muté(40).

Aucune cellulite n'a été diagnostiquée dans la population étudiée qu'importe le traitement, ce qui diffère de chez les enfants(40). Il est probable que la diffusion dans les tissus mous chez les enfants soit plus rapide que chez les adultes en présence d'un abcès dentaire.

Il a été observé une réponse favorable aux implants, avec aucun cas de perte d'implant, de péri-implantite ou d'alvéolyse radiographique n'a été rapporté. Une des raisons pourrait être le fait que les implants posés chez ces patients l'ont été dans le cadre d'une autre étude, en suivant un protocole strict, et ne concernent que des patients XLH traités (traitement conventionnel ou burosumab) et avec un bon suivi médical. Ces situations ne reflètent pas toujours la pratique quotidienne en ville. De plus, certains implants étudiés dans l'étude n'avaient pas encore été mis en charge (pas de prothèse supra implantaire au moment du suivi).

Il a aussi été montré des bénéfices du traitement conventionnel sur l'état parodontal des patients XLH. Il a été observé une fréquence et une sévérité accrue de la maladie parodontale chez les adultes XLH par rapport à la population générale, avec une sévérité variant en fonction du traitement. Les patients sous traitement conventionnel pendant l'enfance ou poursuivant le traitement à l'âge adulte ont présenté moins de perte d'attache parodontale par rapport aux patients avec une supplémentation tardive ou incomplète(24). Nous menons une analyse comparative de la santé parodontale des patients XLH traités par burosumab.

En conclusion, nous ne rapportons pas de différence entre les différents traitements, burosumab ou conventionnel, sur les manifestations orales chez les adultes XLH. Cependant, il existe une tendance à la réduction du nombre d'abcès avec les traitements et il serait intéressant de continuer ce travail de recherche en augmentant le nombre d'inclusions et la durée de suivi. L'analyse de la santé orale des jeunes adultes traités par du burosumab pendant l'enfance pourrait aussi aider à déterminer l'impact du burosumab sur les manifestations orales.

## Conclusion

---

En conclusion, notre travail de recherche ne permet pas de démontrer que le burosumab a un impact sur les manifestations orales. Cependant, il serait nécessaire de continuer ce travail de recherche dans le temps en incluant plus de patients et en augmentant la durée de suivi (surtout chez les patients sous burosumab). Cela paraît envisageable parce que le centre de référence à l'hôpital Bretonneau est celui qui recense le plus de patients XLH en France.

Au cours de ce travail, il a été remarqué que de nombreux jeunes adultes suivis depuis très jeunes avec une bonne compliance au traitement conventionnel durant l'enfance, continuent d'être suivis dans notre centre. Il sera donc très intéressant d'étudier les manifestations orales sur cet échantillon.

On remarque également que de plus en plus de patients adultes passeront bientôt au traitement burosumab, et ils sont nombreux à se questionner sur les bienfaits de ce traitement. Il est important de les accompagner, les guider et les rassurer dans ce choix.

Une situation clinique que j'ai pu vivre pendant une de mes vacances en maladies rares est la suivante : j'ai reçu en urgence une patiente de 30 ans atteinte d'XLH. Elle avait arrêté son traitement conventionnel à 18 ans et n'avait pas eu de suivi dentaire depuis quelques années. L'urgence était une douleur dû à un abcès sur la première molaire maxillaire droite (16), déjà couronnée et traitée endodontiquement, associée à une fracture. La dent n'était pas conservable et doit être remplacée. Après discussion avec la patiente, la solution implantaire a été retenue et cela l'a motivé pour reprendre un traitement. Un courrier à son endocrinologue a été rédigé expliquant la situation et demandant si la mise en place d'un traitement pouvait être initiée. Le dentiste vient accompagner ces patients dans leur choix.

Pour le moment le burosumab est reconnu comme étant plus efficace sur les manifestations générales de la maladie XLH mais son bénéfice sur les manifestations orales reste à évaluer chez les adultes.

## Bibliographie

---

1. Fukumoto S. Phosphate metabolism, hyperphosphatemia, and hypophosphatemia. In : Encyclopedia of Endocrine Diseases. Amsterdam : Elsevier; 2019. p. 68-74.
2. Jüppner H. Endocrine regulation of phosphate homeostasis. In : Textbook of nephro-endocrinology - ScholarVox Université. Amsterdam : Elsevier; 2022. p. 106.
3. Reid IR. Vitamin D. In : Encyclopedia of endocrine diseases. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 75-81.
4. Dussa A, Brown A. Vitamin D : molecular biology and gene regulation. In : Textbook of nephro-endocrinology - ScholarVox Université. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 69-85.
5. Friedman P. Molecular biology of parathyroid hormone. In : Textbook of nephro-endocrinology - ScholarVox Université. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 95.
6. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.
7. Radlovic V, Smoljanic Z, Radlovic N, Lekovic Z, Ristic D, Ducic S, et al. X-linked hypophosphatemic rickets : case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(1-2):75-8.
8. Asadzadeh Manjili F, Bakhshi Aliabad MH, Kalantar SM, Sahebzamani A, Safa A. Molecular and biochemical aspects of hypophosphatemic rickets; an updated review. *Int J Basic Sci Med.* 2017;2(3):113-22.
9. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):595-603.
10. Uday S, Högler W. Rickets and Osteomalacia. In : Encyclopedia of Endocrine Diseases. Amsterdam : Elsevier; 2019. p. 339-54.
11. Centre de référence C-MAVEM. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Malformation de Chiari [Internet]. 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds\\_chiari\\_texte\\_formathas.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_chiari_texte_formathas.pdf)
12. Holm IA. Familial Hypophosphatemia and Related Disorders. In : Pediatric bone : biology & diseases. Amsterdam : Elsevier ; 2012. p. 699-719.
13. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1):R13-30.
14. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. L'hypophosphatémie liée à l'X : prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Rev Rhum Monogr.* 2019;86(1):55-63.
15. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-linked hypophosphatemia : a new era in management. *J Endocr Soc.* 2020;4(12):bvaa151.

16. Rush ET, Johnson B, Aradhya S, Beltran D, Bristow SL, Eisenbeis S, et al. Molecular diagnoses of X-linked and other genetic hypophosphatemias : results from a sponsored genetic testing program. *J Bone Miner Res.* 2022;37(2):202-14.
17. Duplan MB, Norcy EL, Courson F, Chaussain C. Dental and periodontal features and management in XLH children and adults. *Int J Bone Frag.* 2021; 1(2):74-79.
18. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ, Godeau G, Garabédian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets : prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr.* 2003;142(3):324-31.
19. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia : results from a burden of disease survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321-34.
20. Friberg B. Brånemark system implants and rare disorders : a report of six cases. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33:139-48.
21. Lee BN, Jung HY, Chang HS, Hwang YC, Oh WM. Dental management of patients with X-linked hypophosphatemia. *Restor Dent Endod.* 2017;42(2):146.
22. Imel EA, Biggin A, Schindeler A, Munns CF. FGF23, hypophosphatemia, and emerging treatments. *JBMR Plus.* 2019;3(8).
23. Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, et al. Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *J Bone Miner Res.* 2011;26(4):803-10.
24. Bioso Duplan M, Coyac BR, Bardet C, Zadikian C, Rothenbuhler A, Kamenicky P, et al. Phosphate and vitamin D prevent periodontitis in X-linked hypophosphatemia. *J Dent Res.* 2017;96(4):388-95.
25. Lecoq A, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, Dupeux M, Rothenbuhler A, Lambert B, et al. Hyperparathyroidism in patients with X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2020;35(7):1263-73.
26. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia : effects on enthesopathy and dental disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3625-32.
27. Collins M. Burosumab : at long last, an effective treatment for FGF23-associated hypophosphatemia : burosumab : effective treatment for FGF23-associated hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1381-2.
28. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia : a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;393(10189):2416-27.
29. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia\*. *J Bone Miner Res.* 2009;24(11):1879-88.

30. Crysvida (burosumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3236700/fr/crysvida-burosumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3236700/fr/crysvida-burosumab)
31. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with x-linked hypophosphatemia : week 24 primary analysis : efficacy of burosumab in adults with XLH. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-93.
32. Lira dos Santos EJ, Chavez MB, Tan MH, Mohamed FF, Kolli TN, Foster BL, et al. Effects of active vitamin D or FGF23 antibody on hyp mice dentoalveolar tissues. *J Dent Res.* 2021;100(13):1482-91.
33. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-98.
34. Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedian M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets : benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Diseases.* 2007;13(5):482-9.
35. Lee AE, Chu EY, Gardner PJ, Duverger O, Saikali A, Wang SK, et al. A cross-sectional cohort study of the effects of FGF23 deficiency and hyperphosphatemia on dental structures in hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis. *JBMR Plus.* 2021;5(5): e10470.
36. Murali SK, Andrukhova O, Clinkenbeard EL, White KE, Erben RG. Excessive osteocytic FGF23 secretion contributes to pyrophosphate accumulation and mineralization defect in hyp mice. *Mcgonnell I, éditeur. PLOS Biol.* 2016;14(4):e1002427.
37. Chonchol M, Greene T, Zhang Y, Hoofnagle AN, Cheung AK. Low vitamin D and high fibroblast growth factor 23 serum levels associate with infectious and cardiac deaths in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):227-37.
38. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest.* 2016;126(3):962-74.
39. Richter B, Faul C. FGF23 actions on target tissues—with and without klotho. *Front Endocrinol.* 2018;9:189.
40. Gadion M, Hervé A, Herrou J, Rothenbuhler A, Smail-Faugeron V, Courson F, et al. Burosumab and dental abscesses in children with X-linked hypophosphatemia. *JBMR Plus.* 2022. e10672

## Table des figures

---

Figure 1 : Homéostasie du phosphate dans le corps humain	4
Figure 2 : Inter régulation de FGF23, PTH et 1,25(OH) <sub>2</sub> D	5
Figure 3 : Mécanismes moléculaires mis en jeu dans le XLH	8
Figure 4 : Transmission génétique d'une mutation liée à l'X	9
Figure 5 : Image de genu valgum/varum comparé à des membres axés	11
Figure 6 : Image radiographique d'un enfant atteint de XLH, les flèches mettent en évidence les métaphyses du tibia et fémur	12
Figure 7 : Radiographie panoramique d'un patient âgé de 40 ans atteint de XLH où l'on peut observer 20 dents traitées endodontiquement	15
Figure 8 : Radiographies rétro-coronaires d'un patient de 25 ans atteint de XLH où l'on peut observer les larges chambres pulpaire	16
Figure 9 : Radiographie panoramique d'une patiente XLH âgée de 29 ans présentant une atteinte parodontale et des lésions endodontiques	16
Figure 10 : Age au début du traitement en années en fonction du traitement reçu	27
Figure 11 : Durée du traitement en mois en fonction du traitement reçu	27
Figure 12 : Age au début du suivi en années en fonction du traitement	28
Figure 13 : Durée du suivi en mois en fonction du traitement reçu	28
Figure 14 : Nombre d'infections endodontiques par mois de suivi en fonction du type de traitement	29
Figure 15 : Nombre d'infections endodontiques par mois de suivi chez les traités (B+TC) et non traités	30
Figure 16 : Nombre d'infections endodontiques par mois de suivi en fonction du sexe	31

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Changement des différents marqueurs biochimiques par rapport à la normale chez les patients XLH.....	13
Tableau 2 : Caractéristiques des participants en fonction du traitement. Valeurs en moyenne +/- ET	26
Tableau 3 : Nombre d'infections endodontiques chez patients avec traitement ou sans. Valeurs en moyenne +/- ET .....	29
Tableau 4 : Nombre d'infections endodontiques par mois de suivi en fonction du sexe. Valeurs en moyenne +/- ET .....	30

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Professeur Martin BIOSSE DUPLAN

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université Paris Cité

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX



**Travail de recherche mené au sein du service de Médecine Bucco-Dentaire de l'hôpital Bretonneau sur les manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X. Volume 2, l'impact du burosumab chez les adultes**

Margaux Gadion. Travail de recherche mené au sein du service de Médecine Bucco-Dentaire de l'hôpital Bretonneau sur les manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X. Volume 2, l'impact du burosumab chez les adultes. 2022. 40 p.: ill., graph., tabl.. Réf. bibliographiques p. 36-38.

Sous la direction de M. le Professeur Martin Biosse Duplan

Université Paris Cité  
UFR d'Odontologie  
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge  
5, rue Garancière - 75006 Paris