



**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 1, l'impact du burosumab chez les  
enfants**

Agathe Hervé

► **To cite this version:**

Agathe Hervé. 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 1, l'impact du burosumab chez les enfants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04008648

**HAL Id: dumas-04008648**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04008648v1>**

Submitted on 28 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° D133**

**THÈSE**

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

Présentée et soutenue publiquement le : 14 décembre 2022

Par

**Agathe HERVÉ**

**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 1, l'impact du burosumab chez les enfants**

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.

**Agathe HERVÉ**



## 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. RADOÏ 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 ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je tiens à vous remercier de me faire l'honneur de présider ce jury et pour ces années enrichissantes passées à vos côtés. Merci pour toute la bienveillance que vous me témoignez ainsi que toute la confiance que vous m'avez accordé, c'est un honneur de travailler avec vous à l'hôpital Bretonneau.

**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.

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse d'exercice. Merci pour votre accompagnement et disponibilité lors de cette rédaction et des longues recherches qui l'ont précédées. C'était un grand plaisir de travailler avec vous.

**À M. le Professeur Olivier Hue ;** Docteur en chirurgie dentaire ; Docteur de l'université Paris Diderot ; Professeur Émérite.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury et de l'expérience que vous me partagez. C'est un immense privilège de travailler à vos côtés chaque semaine.

**À M. le Professeur Philippe Bouchard;** Docteur en chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Professeur Émérite, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver dans mon travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.



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

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury et de m'avoir soutenu et accompagné depuis mon arrivée au sein de l'équipe.

Je souhaite aussi remercier tout particulièrement Margaux Gadion avec qui j'ai rédigé cette thèse. Merci de m'avoir épaulée et tirée vers le haut pendant tout notre externat, merci de ton amitié et de toujours être là pour moi.



# Résumé et indexation en français et anglais

---

## 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 (facteur de croissance des fibroblastes 23) 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 [Unalphi®]) et suppléments de phosphate sous forme de gouttes à prise journalière. Récemment une nouvelle thérapie est apparue : le Burosumab (Crysvita®), administré en injection toutes les 2 semaines. Ce traitement est un anticorps monoclonal humain recombinant qui inhibe FGF23 et présente un intérêt clinique important par rapport au traitement conventionnel. Les patients atteints de XLH 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, et de développer des maladies parodontales chez l'adulte. Alors que le traitement conventionnel a montré des bénéfices pour la santé orale, aucune donnée sur l'efficacité du Burosumab sur les manifestations orales n'est disponible actuellement. Le sujet de cette thèse est une étude clinique réalisée dans le service sur les répercussions orales du traitement par Burosumab, 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. Cette thèse traite de la partie sur les enfants.

## Discipline ou spécialité :

Médecine Buccale

## Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

**fMeSH** : Hypophosphatémie familiale ; Études rétrospectives

**Rameau** : Hypophosphatémie ; Dents -- Maladies

## 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 excess of the hormone FGF23 (fibroblast growth factor 23) which decreases the tubular reabsorption of phosphate in the kidney and decreases the vitamin D level. Conventional treatment of this pathology is a combination of active vitamin D analogues (calcitriol [Rocaltrol®] or alfacalcidol [Unalpa®]) and phosphate supplements in the form of daily drops. Recently, a new therapy has appeared: Burosumab (Crysvita®), administered by injection every 2 weeks. This treatment is a recombinant human monoclonal antibody that inhibits FGF23 and is of significant clinical benefit compared to conventional therapy. Patients with XLH have increased risk of developing dental abscesses due to a defect in dentin mineralization that facilitates enamel fissures and pulp systemic bacterial invasion, and of developing periodontal disease in adults. While conventional treatment has shown benefits for oral health, no data on the Burosumab's efficacy on oral manifestations is currently available. This thesis is a clinical study conducted in the department on the oral impact of Burosumab treatment, with the objective of retrospectively measuring the effects of treatment on oral events. The data collected were divided into 2 populations: adults and children. This thesis presents the part on children.

**Branch or specialty :**

Oral Medicine

**English keywords (MeSH) :**

Hypophosphatemia, familial ; Retrospective Studies

**Publication type (MeSH) :**

Academic Dissertation



## Liste des abréviations

---

- ALARA: As Low As Reasonably Achievable
- FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LIPOE : Lésion Infectieuse Périapciale d'Origine Endodontique
- MEPE : Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein
- PHEX: Phosphate Regulating Endopeptitase X-Linked
- PTH : Parathormone
- RSS : Rickets Severity Score
- XLH : X-Linked Hypophosphatemia
- 6MWT : 6 Minutes Walk Test



# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPOPHOSPHATEMIE GENETIQUE LIE A L'X</b> .....	<b>4</b>
1.1 HOMEOSTASIE DU PHOSPHATE.....	4
1.1.1 Vitamine D.....	4
1.1.2 PTH.....	5
1.1.3 FGF23.....	5
1.2 HYPOPHOSPHATEMIE LIEE A L'X.....	6
1.3 MANIFESTATIONS GENERALES DE L'HYPOPHOSPHATEMIE GENETIQUE LIE A L'X.....	9
<b>2 : MANIFESTATIONS ORALES DE L'HYPOPHOSPHATEMIE LIEE A L'X CHEZ L'ENFANT</b> .....	<b>13</b>
2.1 INFECTIONS ENDODONTIQUES.....	15
2.2 MALOCCLUSIONS.....	16
2.3 AUTRES.....	16
2.4 IMPORTANCE DU SUIVI DENTAIRE REGULIER.....	17
<b>3 : EFFETS GENERAUX ET LOCAUX DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DU XLH CHEZ L'ENFANT</b> .....	<b>18</b>
3.1 ABSENCE DE TRAITEMENT.....	18
3.1.1 Effets sur la santé générale.....	18
3.1.2 Effets sur la santé orale.....	19
3.2 TRAITEMENT CONVENTIONNEL.....	19
3.2.1 Effets sur la santé générale.....	19
3.2.2 Effets sur la santé orale.....	22
3.2.3 Limites du traitement conventionnel.....	24
3.3 BUROSUMAB.....	25
3.3.1 Effets sur la santé générale.....	26
3.3.2 Effets sur la santé orale.....	29
<b>4 : IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE GENERALE SUR LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS ORALES CHEZ L'ENFANT</b> .....	<b>31</b>
4.1 MATERIELS ET METHODES.....	31
4.1.1 Population étudiée.....	31
4.1.2 Recueil des données.....	32
4.1.3 Statistiques.....	32
4.2 RESULTATS.....	33

4.2.1 Caractéristiques de la population.....	33
4.2.2 Traitements du XLH .....	33
4.2.3 Taux de phosphatase alcaline .....	34
4.2.4 Suivi dentaire.....	34
4.2.5 Incidence des abcès dentaires .....	35
4.2.6 Incidence des cellulites .....	37
4.2.7 Incidence des autres évènements dentaires.....	38
4.2.8 Modèle de régression linéaire .....	40
4.2.9 Cas particulier des patients pouvant être inclus dans les 2 groupes .....	41
4.2.10 Comparaison radiographique.....	43
4.3 DISCUSSION .....	43
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>48</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>51</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>53</b>

# Introduction

---

L'hypophosphatémie génétique liée à l'X dit « XLH » est une maladie rare qui touche 1 naissance sur 20 000, affectant le métabolisme phosphocalcique et par conséquent les os, les muscles et les dents. Les patients atteints de cette pathologie sont susceptibles de faire des abcès sur dents saines ou de souffrir de maladies parodontales.

La qualité de vie de ces patients est améliorée par un traitement dit conventionnel qui associe vitamine D et phosphate. Depuis quelques années un nouveau traitement est disponible, le Burosumab qui améliore par rapport au traitement conventionnel les différentes conséquences générales de la maladie.

L'hôpital Bretonneau est un centre constitutif du Centre de Référence des Maladies du métabolisme du Calcium et du Phosphate et à ce titre, le service de médecine bucco-dentaire assure un bilan et une prise en charge bucco-dentaire aux patients XLH enfants et adultes. Grâce aux données de l'APHP, accessible depuis le logiciel ORBIS et les archives des dossiers papiers, nous avons accès aux données des patients remontant sur plusieurs années et ainsi nous pouvons suivre leur traitement et l'évolution de leur condition.

Cette thèse a pour objectif d'étudier l'impact du Burosumab sur les manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X chez l'enfant en utilisant des données sur une période minimum d'un an de suivi dentaire à l'hôpital Bretonneau.

# **1 : Physiopathologie de l'hypophosphatémie génétique lié à l'X**

---

## **1.1 Homéostasie du phosphate**

Afin de permettre à l'os de se minéraliser, il est nécessaire d'obtenir un équilibre calcium/phosphate. Le phosphate est un ion essentiel de notre corps (le corps humain adulte en contient environ 700g), il est présent dans les os et les dents. Il est contenu en majorité dans l'os et le milieu intracellulaire et en minorité dans le milieu extracellulaire, le sérum.

Le phosphate contenu dans le sérum est strictement régulé et tout dérèglement de son taux peut causer d'importantes anomalies cliniques. Il est régulé par son absorption intestinale, sa réabsorption au niveau des reins et les échanges de phosphate entre le milieu extracellulaire et les os ou le milieu intracellulaire. Environ 300mg de phosphate sont échangés chaque jour entre l'os et le milieu extracellulaire.

Il y a 3 hormones qui régulent le taux de phosphate dans le sérum : la vitamine D principalement au niveau intestinal, la parathormone au niveau osseux et le FGF23 au niveau rénal.

### **1.1.1 Vitamine D**

La vitamine D est essentielle pour la minéralisation osseuse et le contrôle de l'homéostasie du phosphate. Elle possède une double origine. Elle provient d'une part de l'alimentation, on la retrouve principalement dans les poissons gras, mais aussi dans les œufs, les champignons et le chocolat noir et dans les compléments alimentaires riches en vitamine D. D'autre part, elle est synthétisée grâce aux UVB au niveau de l'épiderme à partir du 7-déhydrocholestérol pour devenir le cholécalciférol (vitamine D3).

Elle est ensuite hydroxylée 2 fois, la première dans le foie par la 25-hydroxylase qui donne la 25-hydroxycholécalciférol (calcidiol) et la seconde fois dans le rein par la 1-alpha-hydroxylase pour donner la 1,25-dihydroxycholécalciférol (calcitriol) qui est la forme active de la vitamine D.

Le calcitriol agit au niveau intestinal pour favoriser l'absorption de phosphate (en augmentant l'expression du cotransporteur NPT2b), au niveau de la glande parathyroïde sur la synthèse et l'action de la PTH, et au niveau osseux sur la synthèse du FGF23 et de la minéralisation osseuse.

Au final, elle augmente la quantité de phosphate sérique.



### **1.1.2 PTH**

La parathormone ou PTH est sécrétée par la glande parathyroïde. Son expression est régulée par le calcitriol et le taux de calcium dans le sérum. Cette hormone agit au niveau rénal en diminuant la réabsorption tubulaire de phosphate car elle diminue l'expression des co-transporteur sodium phosphate NPT2a et NPT2c et agit en stimulant la 1-alpha-hydroxylase et augmente ainsi la synthèse de calcitriol et de FGF23. La PTH agit également directement sur les cellules osseuses.

Au final, elle diminue la quantité de phosphate sérique.

### **1.1.3 FGF23**

Le fibroblast growth factor 23 ou FGF23 est synthétisé par les cellules ostéogéniques ou leur équivalent pour la dentine : les ostéocytes, les ostéoblastes et les odontoblastes.

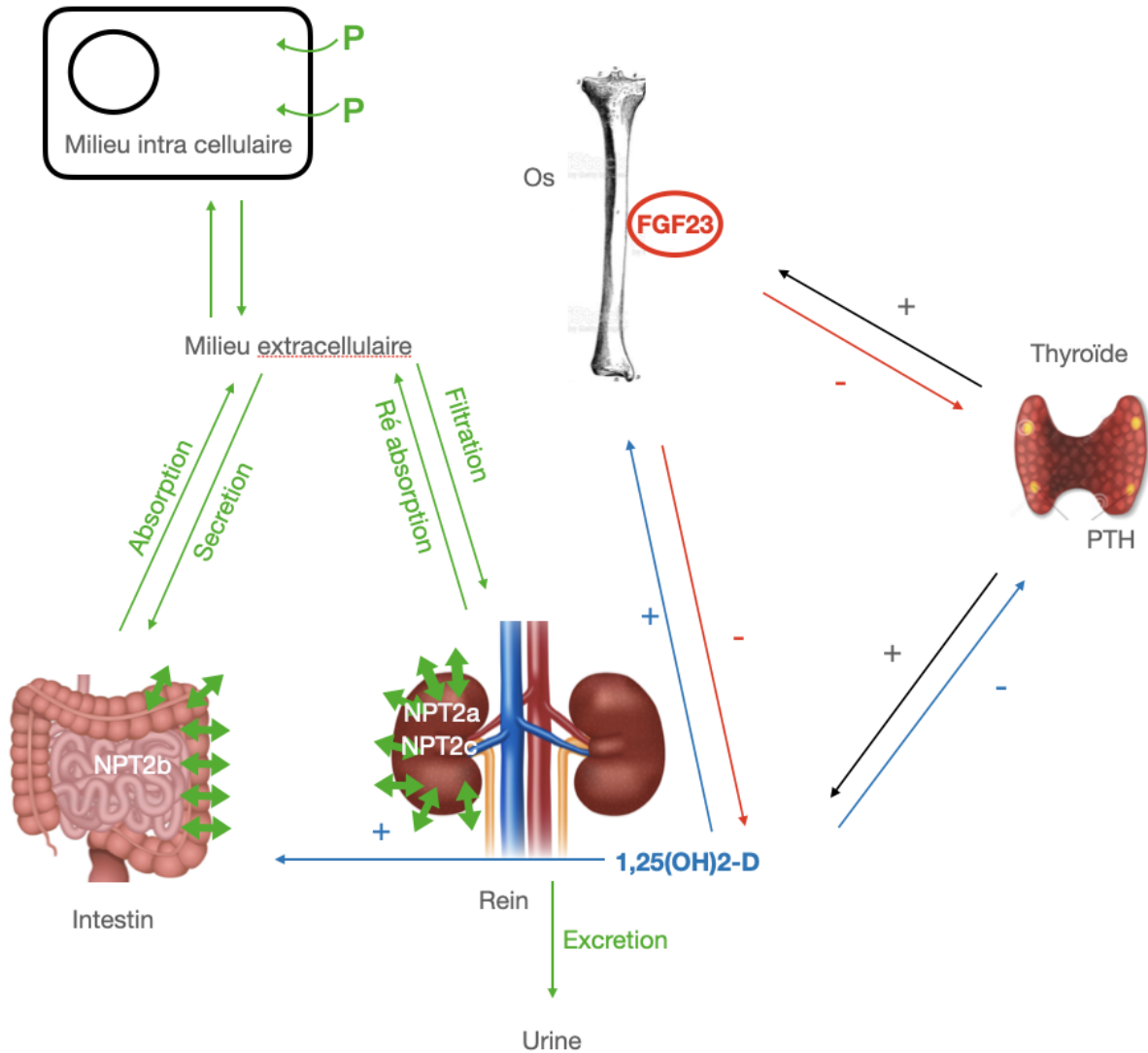
Une partie du FGF23 est normalement clivée et rendue inactive par une endopeptidase (PHEX décrite plus bas). La part active de FGF23 interagit avec des récepteurs (FGFR) liés à la protéine Klotho. Cette protéine est exprimée dans le rein, elle est essentielle à la fonction du FGF23 car elle transforme les FGFRs en récepteurs spécifiques au FGF23. Ce complexe inhibe la transcription des gènes codant les co-transporteurs NPT2a, NPT2b et NPT2c.

FGF23 agit au niveau rénal en inhibant la 1-alpha-hydroxylase (diminuant ainsi la synthèse du calcitriol) et en inhibant l'expression des co-transporteurs Npt2a et Npt2c (qui permettent la réabsorption tubulaire du phosphate) ce qui diminue la réabsorption tubulaire du phosphate. Il agit aussi au niveau de la parathyroïde en inhibant la synthèse de PTH.

Au final, il diminue la quantité de phosphate sérique.

Le phosphate est ensuite éliminé dans les urines.

Figure 1 : Homéostasie physiologique du phosphate



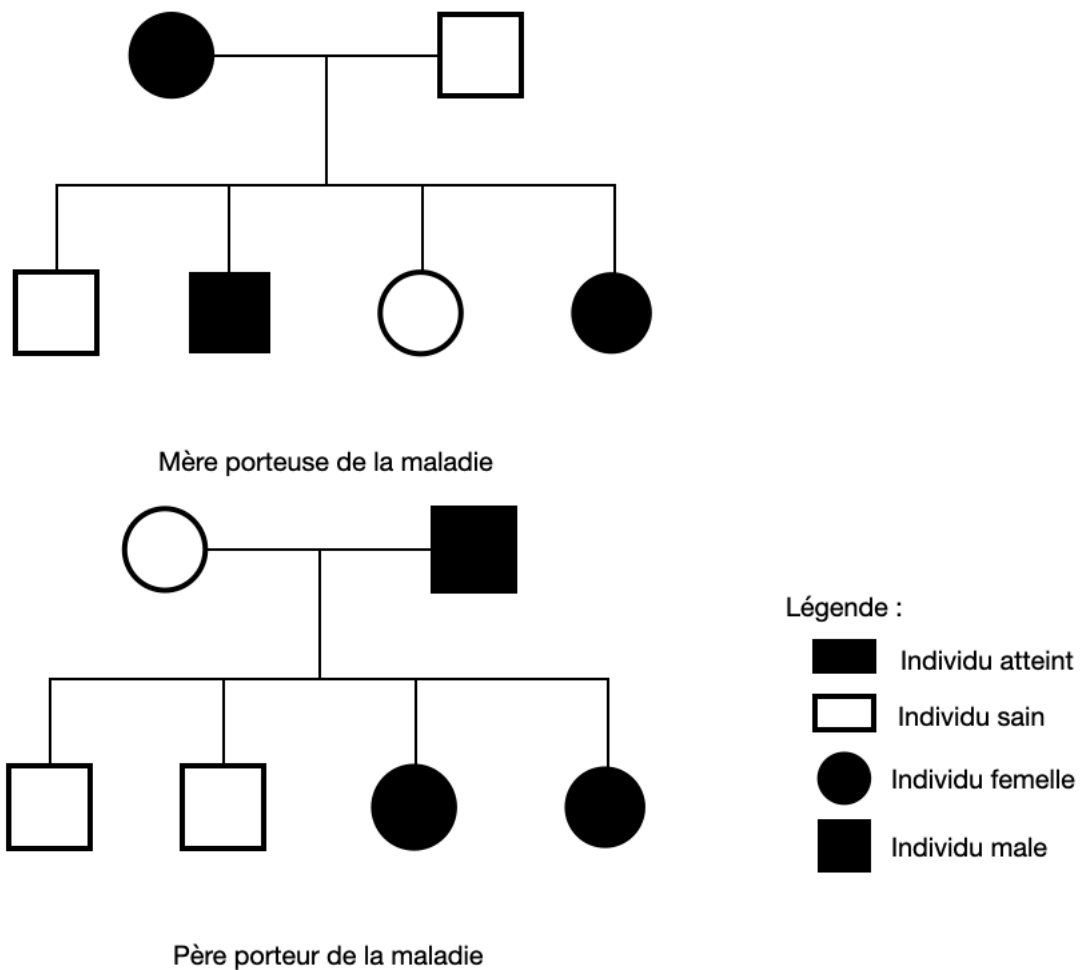
Source : Auteur, 2022.

## 1.2 Hypophosphatémie liée à l'X

Une hypophosphatémie est définie par une baisse de la concentration sérique du phosphate. Chez un adulte on retrouve en général entre 0,8 et 1,5 mM de phosphate sérique et on parle d'hypophosphatémie lorsque cette concentration est inférieure à 0,8mM.

L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) est une pathologie dominante liée à l'X et touche donc les 2 sexes avec une majorité de femmes atteintes. Les hommes le transmettent à 100 % à leurs filles et à 0 % à leurs garçons alors que les femmes peuvent le transmettre à 50 % à chaque grossesse.

Figure 2 : Arbres généalogiques en fonction du parent porteur du XLH



Source : Auteur, 2022.

Chez l'enfant, on parle de « rachitisme hypophosphatémique ».

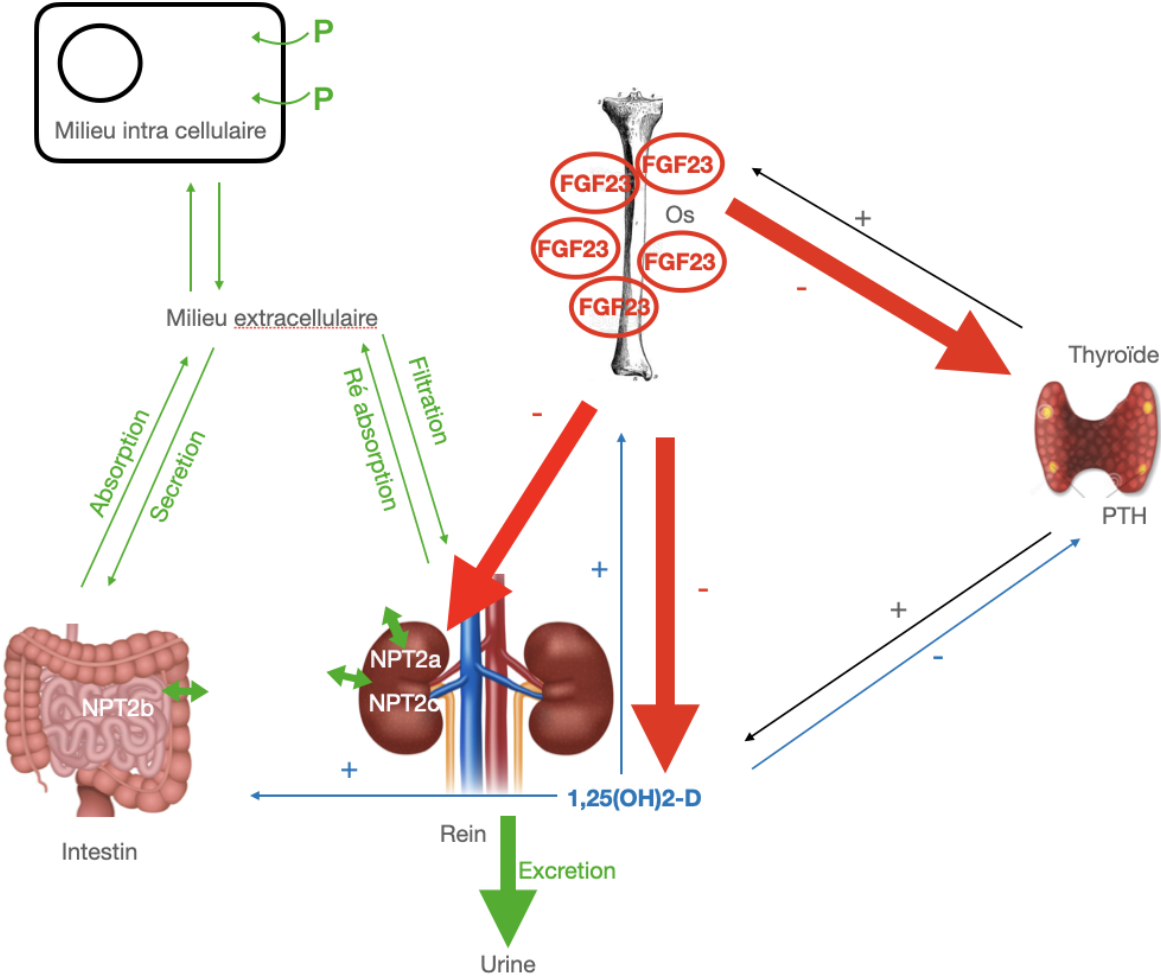
Le diagnostic est posé grâce à l'examen clinique, aux tests génétiques et aux éléments radiographiques typiques. Certains tests biochimiques sont aussi effectués en analysant le taux de FGF23 et la concentration en phosphate des urines.

Cette pathologie est causée par une mutation dans le gène *PHEX* (Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidase on the X-chromosome) situé sur le chromosome X (Xp22.1) qui code pour une endopeptidase, exprimée principalement dans les os et les dents et qui régule la synthèse du fibroblaste growth factor 23 (FGF23).

Les mutations du gène *PHEX* peuvent être différentes d'un individu à l'autre, avec plus de 360 mutations décrites de 1995 à ce jour. Ces mutations peuvent être due à des délétions, insertions, inversions, codons stop, décalages du cadre de lecture ou pseudoexons dans la séquence (1).

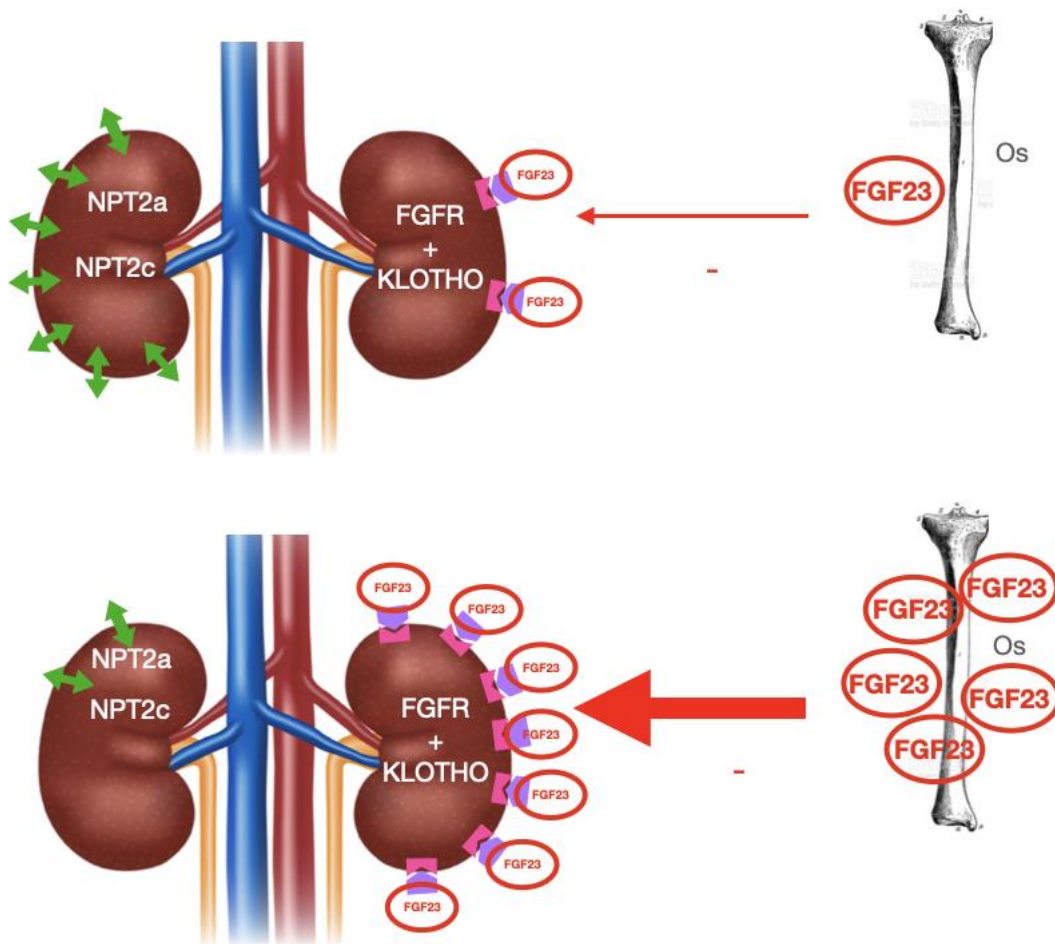
Lorsque le gène est muté, la protéine PHEX n'exerce plus son rôle clivant de FGF23, entraînant une plus grande quantité de FGF23 sous forme active et donc plus de liaison avec le complexe FGFR/Klotho. Ce complexe inhibe la transcription des gènes codant les co-transporteurs rénaux NPT2a et NPT2c et intestinaux NPT2b responsables d'une baisse de la réabsorption tubulaire du phosphate et de la présence plus importante de phosphate dans les urines. La synthèse du calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>-D) est diminuée car FGF23 inhibe aussi la 1-alpha-hydroxylase. Au final, cette mutation est responsable d'une baisse de la quantité de phosphate sérique et de la quantité de vitamine D produite. Elle est à l'origine d'une minéralisation osseuse et dentaire anormale.

Figure 3 : Homéostasie du phosphate chez le patient XLH



Source : Auteur, 2022.

Figure 4 : Complexe FGF23/Klotho physiologique en haut et pathologique en bas



Source : Auteur, 2022.

### 1.3 Manifestations générales de l'hypophosphatémie génétique lié à l'X

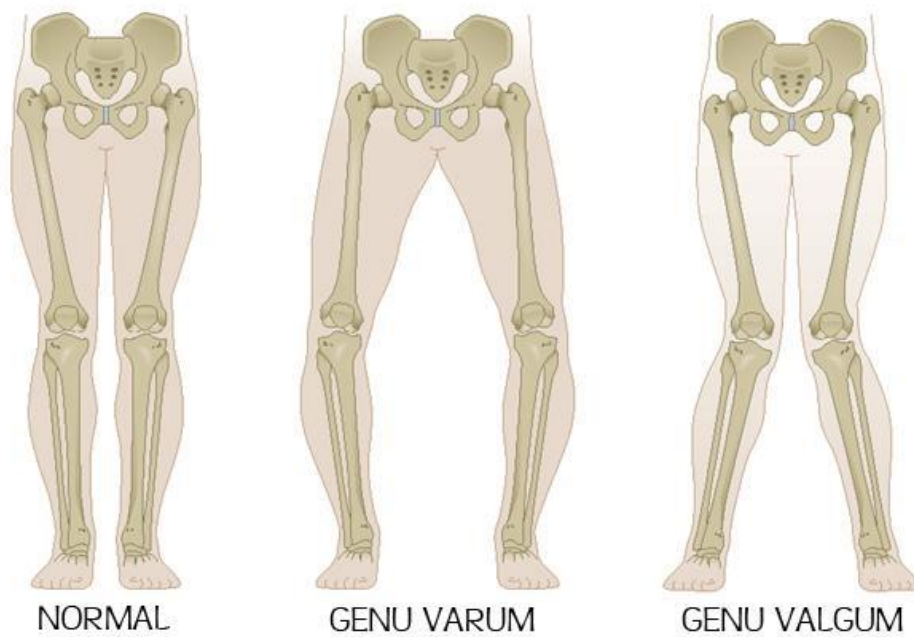
Les premières manifestations du XLH apparaissent dès les premiers mois de la vie. La présence de ces manifestations et/ou leur évolution varie en fonction du degré de sévérité de la maladie.

Le XLH peut se manifester chez l'enfant par un retard de croissance et des déformations osseuses :

- Une taille normale à la naissance puis sous la courbe de croissance à partir de 1 an, (2,3)
- Un ratio taille du haut du corps/taille du bas du corps anormal avec une taille assise presque normale,
- Des jambes arquées (en varus chez les jeunes enfants et en valgus autour de la puberté), des cartilages plus larges, entraînant un retard d'acquisition de la marche et une démarche dandinante (*waddling gait*),
- Un chapelet costal visible et palpable,
- Des douleurs osseuses (à cause du gonflement épiphysaire),

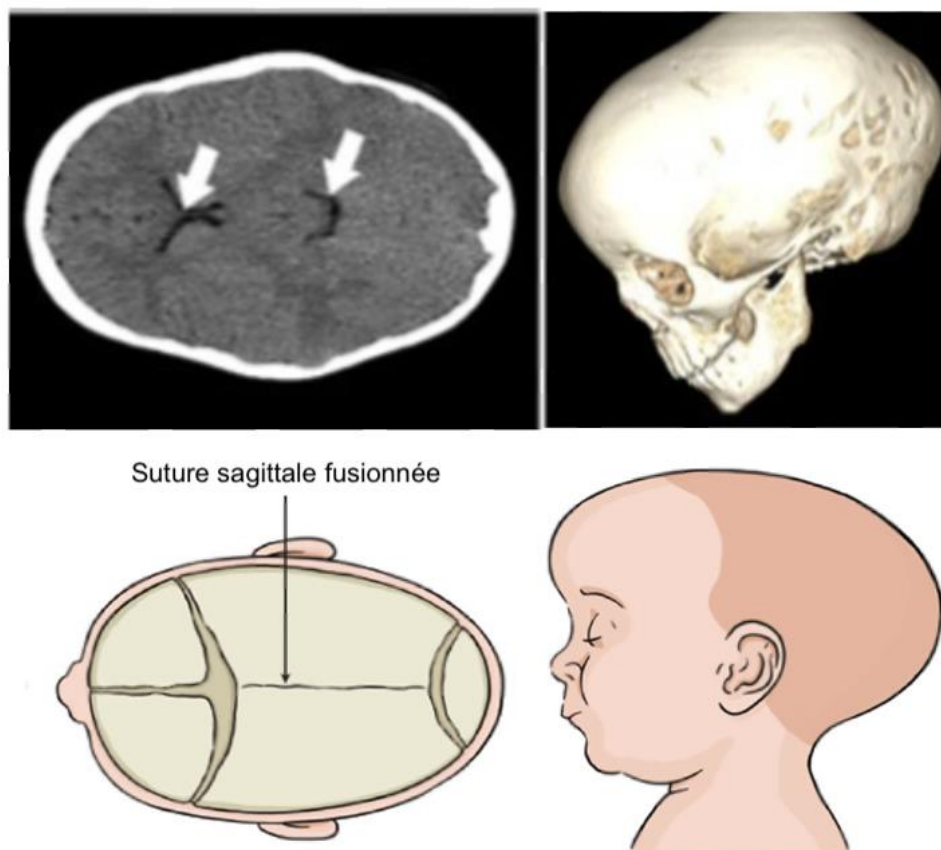
- Une faiblesse musculaire et des douleurs à l'effort,
- Une craniosténose causée par la fermeture précoce de la suture sagittale donnant une face allongée,
- Une fatigue intense.

Figure 5 : Déformation des membres inférieurs chez les patients XLH



Source : Orthodx, « Genu valgum chez l'enfant : le traitement chirurgical », 2016.

Figure 6 : Radiographie et illustration de la forme allongée de la face suite à la fermeture précoce de la suture sagittale, les flèches blanches indiquent la diminution de la taille des ventricules, contribuant à une pression intracrânienne élevée



Source : Auteur d'après Foster et al., « Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations », 2014 et Beck-Nielsen et al., « FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity », 2019.

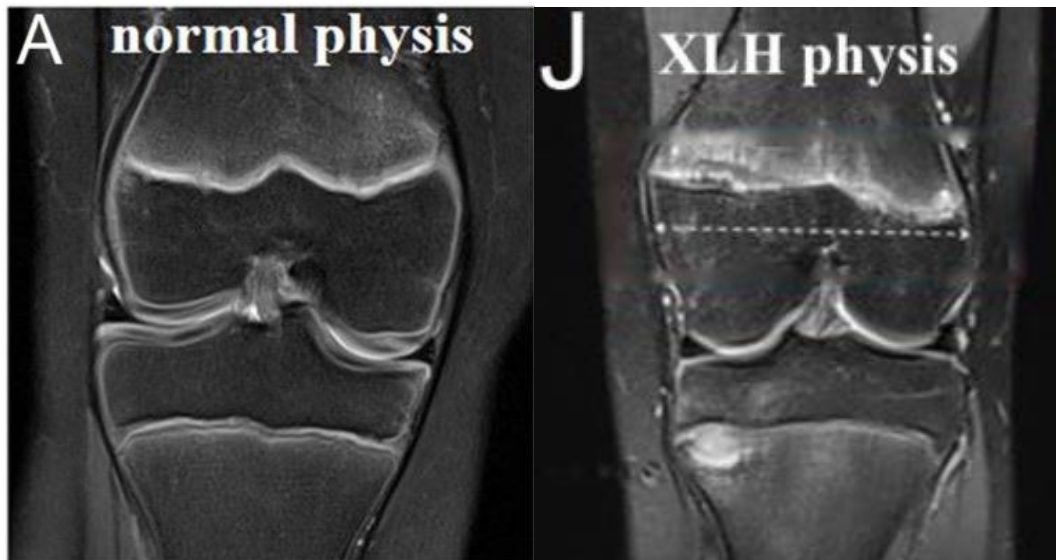
Chez les enfants, le rachitisme osseux est caractérisé radiographiquement par une déformation des membres inférieurs et des métaphyses plus larges et floues. Les anomalies des cartilages de croissance sont surtout visibles au niveau des articulations du genou et du poignet (4).

La sévérité du rachitisme osseux est mesurée classiquement par imagerie à rayon X avec l'indice de sévérité du rachitisme (RSS : Rickets Severity Score), il s'agit d'une échelle de 0 à 10 qui permet suivre l'évolution du rachitisme osseux de manière reproductible et objective. Ces radiographies permettent d'évaluer le degré d'atteinte des métaphyses et le taux de cartilages de croissance atteints.

Les patients atteints de XLH ont beaucoup de radiographies tout au long de leur vie pour suivre l'évolution de leur maladie et l'imagerie à rayons X sur laquelle se base le RSS est irradie. Pour respecter le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable), des IRM (Imagerie par Résonance

Magnétique) peuvent être réalisées à la place et permettent ainsi de voir l'évolution du rachistme en 3D.

Figure 7 : IRM de genou chez un patient sain (A) et chez un patient présentant un XLH (J), la ligne en pointillé blanche montre l'étendue transversale de l'élargissement du cartilage de croissance



Source : Zhukouskaya et al., « Magnetic resonance imaging is a valuable tool to evaluate the therapeutic efficacy of burosumab in children with X-linked hypophosphatemia », 2021.

Les manifestations biochimiques du XLH sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Paramètres biochimiques du XLH

Paramètres biochimiques	Taux chez les patients XLH
Phosphatase alcaline	Augmenté
Phosphatémie	Diminué
PTH	Normal ou limite haute
Calcémie	Normal ou limite basse
1,25(OH)2D	Diminué
Réabsorption tubulaire du phosphate TmP/DGF	Diminué ou limite basse
FGF23 intact circulant	Augmenté

Source : Auteur, 2022.



## 2 : Manifestations orales de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'enfant

---

La formation et l'homéostasie des tissus dentaires et parodontaux minéralisés sont assez proches des tissus osseux. Nous avons vu précédemment les effets généraux de cette pathologie. Au niveau dentaire ce défaut de phosphate peut affecter l'ensemble des tissus minéralisés de la dent et du parodonte (émail, dentine, cément et os alvéolaire) et se manifeste notamment par des abcès dentaires spontanés et des défauts amélaire.

Les patients en souffrant ont des besoins spécifiques et suivent un parcours de soin incluant un suivi dentaire régulier.

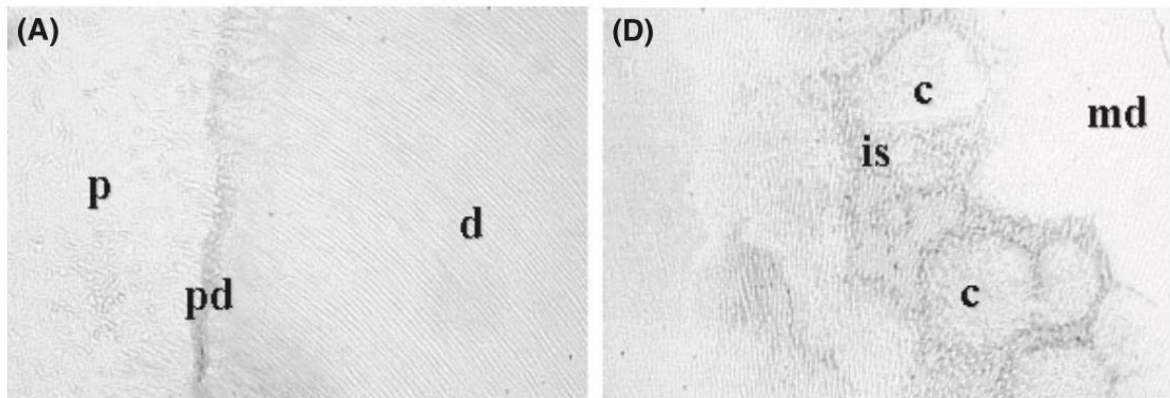
La composition de l'émail est peu affectée par la mutation (malgré le fait qu'il soit composé principalement d'hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) mais son épaisseur est moindre.

La dentine est composée de 70 % d'hydroxyapatite, 20 % de matière organique (contenant des protéines phosphorylées) et 10 % d'eau.

Au cours de la formation normale de la dentine, les calcosphérites présentes au niveau du front de minéralisation fusionnent pour former la dentine intertubulaire. La mutation du gène PHEX induit une concentration élevée des protéines phosphorylées (telles que l'ostéopontine et MEPE) et ainsi induit une hypominéralisation de la dentine composée alors de larges plages interglobulaires, non minéralisées, de calcosphérites non fusionnés et de protéines non collagéniques (dont les protéines phosphorylées SIBLINGs).

Figure 8 : Immunodétection indirecte de la protéine MEPE dans la dentine montrant les plages de dentine non minéralisée

(A) patient témoin ; (D) patient XLH ; p pulpe ; pd pré-dentine ; d dentine ; is espace interglobulaire ; c calcosphérite ; md manteau dentinaire



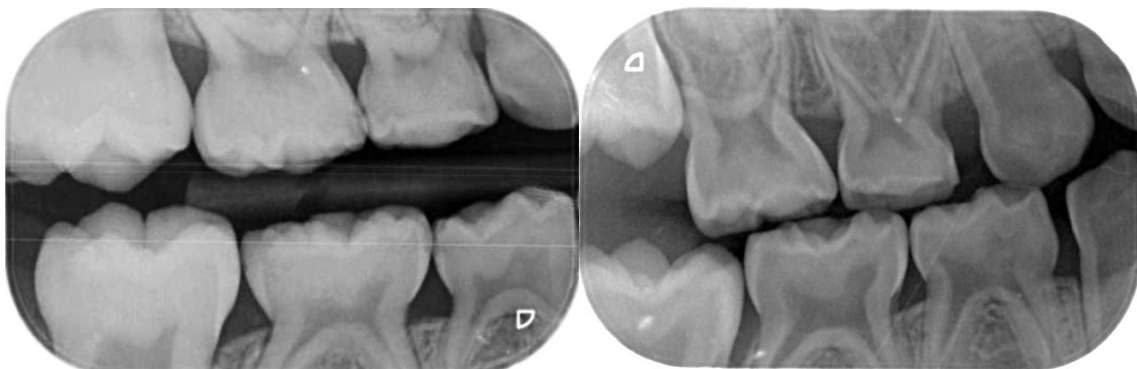
Source : Chaussain et al., « Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets : benefits of vitamin D and phosphate treatment », 2007.

La dentine est hypominéralisée et présente en plus faible quantité. Elle est jugée responsable de :

- Micro-fêlures sur l'émail qui favorise son invasion bactérienne
- Passages des bactéries directement vers le tissu pulpaire
- Chambres pulpaires élargies avec des cornes proéminentes qui s'étendent vers la jonction amélo-dentinaire (signe dentaire majeur du XLH)

Le cément est hypoplasique, moins dur, ce qui réduit son attachement avec le ligament alvéolo-dentaire.

Figure 9 : Radiographies rétro-coronaires de comparaison de la chambre pulpaire chez des enfants de 6 ans sain (gauche) et atteint de XLH (droite)



Source : Archive APHP, hôpital Bretonneau, 2021

## 2.1 Infections endodontiques

Les infections endodontiques sont les manifestations orales les plus courantes chez les patients atteints d'XLH. Elles sont souvent asymptomatiques et découvertes fortuitement à l'examen radiographique ou en intra-buccal sous forme de fistules. On retrouve des infections endodontiques sur des dents cliniquement saines, sans lésions carieuses ou antécédents de traumatisme.

Figure 10 : Vue clinique d'abcès en vestibulaire des dents 51 et 61



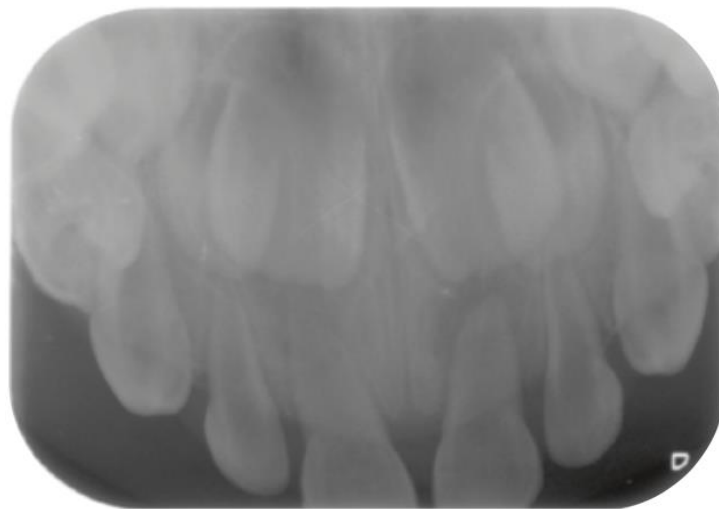
Source : Biosse Duplan et al., « Dental and periodontal features and management in XLH children and adults », 2021.

Elles peuvent aussi se manifester sous forme d'abcès dentaires douloureux et tuméfiés pouvant évoluer en cellulites maxillo-faciales qui peuvent être très dangereuses et doivent être traitées en urgence. L'apparition des cellulites chez ces patients est plus rapide, probablement à cause de la moins bonne minéralisation de l'os alvéolaire.

Environ 70 % des enfants avec un XLH ont déjà eu 1 ou plusieurs abcès, aussi bien sur les dents temporaires que les dents permanentes. Les dents temporaires les plus atteintes sont dans l'ordre, les incisives, les canines, et les premières et deuxièmes molaires (5).

Le traitement endodontique est le traitement de référence des infections dentaires associé à des antibiotiques en cas d'abcès dentaire associé. Cependant la cicatrisation osseuse post traitement endodontique est moindre quand une LIPOE (lésions infectieuses périapicales d'origine endodontique) est présente. Chez les enfants, en cas de non-compliance ou de dents temporaires au stade de rhizolyse, les dents temporaires atteintes sont extraites.

Figure 11 : Mordu occlusal sur lequel on peut distinguer des LIPOE aux apex des dents 51 et 61 chez un enfant avec un XLH



Source : Biosse Duplan et al., « Dental and periodontal features and management in XLH children and adults », 2021.

## 2.2 Malocclusions

On observe certaines malocclusions peu spécifiques aux patients atteints de XLH telles que le rétrognathisme maxillaire ou les canines incluses qui sont majoritairement retrouvées chez les garçons (6). Ces malocclusions peuvent être la conséquence d'un défaut de croissance du maxillaire ou de la base du crâne, les études menées sur ce sujet montrent qu'il y a une atténuation de la croissance de la mandibule et du maxillaire (tendance classe III) (6,7). La perte précoce des dents lactéales à la suite de leur avulsion en cas d'abcès peut conduire à des malocclusions dentaires si l'espace n'est pas maintenu.

## 2.3 Autres

L'émail apparaît cliniquement sain mais dans certains cas les patients peuvent présenter :

- Un émail hypoplasique
- Des fractures amélaire
- Des dyschromies
- Une attrition plus rapide

Il n'y a pas de données fiables sur l'augmentation du nombre ou de la sévérité des lésions carieuses chez ces patients, mais on peut supposer que la faible épaisseur de l'émail et l'hypo-minéralisation de la dentine soient des facteurs favorisants.

Le taurodontisme est fréquent chez ces enfants, avec une majorité de garçons atteints (6).

L'os alvéolaire est similaire aux autres os donc il est normal de supposer qu'il est atteint et que sa minéralisation est défectueuse, mais à ce jour aucune étude n'a été réalisée chez les humains (uniquement chez la souris).

## 2.4 Importance du suivi dentaire régulier

Les patients XLH suivent un parcours de soin incluant un suivi dentaire régulier, tous les 6 mois. Le scellement prophylactique de sillons, consiste à appliquer de la résine composite fluide dans les sillons occlusaux des molaires et prémolaires des dentures permanentes et temporaires. Le fait de combler ces sillons empêche l'infiltration des bactéries par les microfissures amélares et ainsi permet de prévenir l'apparition des infections endodontiques.

Lors de ces consultations, des radiographies sont réalisées de manière systématique pour dépister d'éventuelles infections endodontiques et d'empêcher leur évolution en cellulite.

La prise en charge dentaire inclus souvent un traitement orthodontique chez ces patients.

Figure 12 : Découverte fortuite d'une LIPOE sur une radiographie panoramique de contrôle chez une adolescente XLH, la flèche montre la LIPOE à l'apex de 31



Source : Archives APHP, Hôpital Bretonneau, 2021.

## **3 : Effets généraux et locaux des différents traitements du XLH chez l'enfant**

---

### **3.1 Absence de traitement**

Les données sur les effets de l'absence de traitement pour le XLH concernent surtout les adultes nés avant 1970, avant l'introduction du traitement dit conventionnel. Depuis les enfants reçoivent systématiquement un traitement dès leur diagnostic.

#### **3.1.1 Effets sur la santé générale**

L'ensemble des manifestations générales du XLH sont décrites partie 1.3, ci-dessous sont décrites les principales complications en absence de traitement.

La déformation des membres inférieurs est à l'origine de trouble de la marche, qui peut se manifester par un léger handicap jusqu'à devoir se déplacer en fauteuil roulant.

Des chirurgies correctrices sont nécessaires dans 89 % des cas (8) en cas de déformation importante des membres inférieurs mais elles sont à éviter pendant l'enfance à cause du fort risque de récurrence, de 29 % à 90 % selon les études (9). Chez les adolescents, la chirurgie correctrice est de préférence reportée en fin de croissance pour éviter ces récurrences.

Il existe aussi des chirurgies moins invasives qui guident activement la croissance à l'aide de vis et de plaques fixées au niveau de la zone de croissance osseuse et retirées une fois que l'os est droit (10).

Ces patients sont souvent en surpoids voir en obésité et souffrent d'une grande fatigue et de douleurs constantes.

Il existe des formes rares de complications crâniennes telles que la dolichocéphalie qui peut engendrer une diminution du volume intracrânien et de l'hypertension intracrânienne. Ces complications sont le résultat de fusion prématurée de sutures crâniennes. Ces complications peuvent se traduire par des migraines chroniques, une baisse des performances scolaires de l'enfant et des œdèmes papillaires au fond de l'œil. Une étude réalisée sur 16 patients a montré que 40 % d'entre eux présentaient une descente des amygdales cérébelleuses (malformation de Chiari) et 2 patients présentaient des complications au niveau de la moelle épinière (syringomyélie) (9).

Les adultes comme les enfants peuvent souffrir de surdité. Selon les études, entre 16 et 76 % des adultes atteints souffrent de pertes d'audition qui peuvent s'accompagner de vertiges et d'acouph ens (11).

### **3.1.2 Effets sur la santé orale**

L'ensemble des manifestations orales du XLH sont décrites partie 2, ci-dessous sont décrites les complications principales.

Les enfants que nous recevons en consultation suivent tous un traitement. Dans la littérature, les enfants non traités consultent plus souvent en urgence pour des abcès dentaires à répétition. On peut faire le parallèle avec les adultes non traités chez qui on observe un plus grand nombre de dents présentant des restaurations ou traitées endodontiquement.

Dans l'étude réalisée par Chaussain et coll. en 2003, les patients n'ayant pas reçu de traitement pendant l'enfance présentaient un mauvais état bucco-dentaire. Sur 16 patients, 1 était édenté complètement, et tous avaient au moins une dent traitée endodontiquement avec 58 % de dents dévitalisées en moyenne chez chaque patient (12).

Au niveau amélaire, on observe plus fréquemment chez les patients non traités ou avec une mauvaise observance, un émail d'aspect blanc ou marron, poreux ou strié et donc sujet à une attrition plus rapide.

Le traitement orthodontique implique un remodelage de l'os alvéolaire associé à des mouvements dentaires et les conséquences de ce traitement chez un patient non traité sont imprédictibles. Le risque de résorptions radiculaires pourrait être augmenté.

## **3.2 Traitement conventionnel**

Le but du traitement dit « conventionnel », introduit en fin des années 1970, est de contrer les conséquences des excès de FGF23 avec plusieurs prises journalières de supplément de phosphore et d'analogue de la vitamine D. Le phosphore permet de contrer les pertes de phosphate au niveau rénal et la vitamine D permet de contrer la déficience en 1,25-dihydroxycholecalciférol.

### **3.2.1 Effets sur la santé générale**

Le traitement est à commencer le plus tôt possible dès le diagnostic posé pour de meilleurs résultats, mais il est parfois arrêté à la fin de la croissance, par lassitude du patient le plus souvent. Il peut être repris chez l'adulte si besoin (grossesse et allaitement, douleurs musculo-squelettiques, chirurgie osseuse ou implantaire).

Tableau 2 : Doses de traitement chez les enfants de 0 à 15 ans

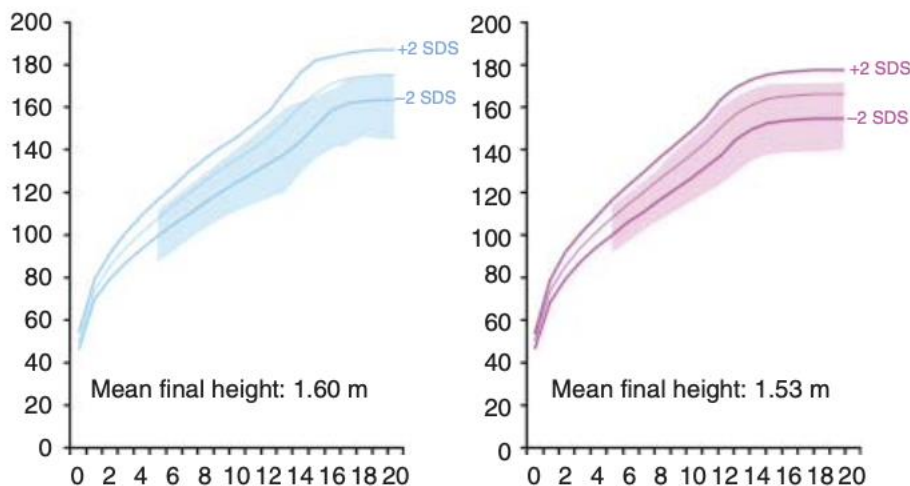
	Entre 0 et 10 ans	Entre 10 et 15 ans
Unalpha : 1 prise le soir	1-2 µg/j	1,5-3 µg/j
Phosphoneuros : 4 prises dans la journée	40-60 mg/kg/j	30-50 mg/kg/j

Source : Auteur, 2022.

L'observance est primordiale pour permettre une meilleure minéralisation mais elle est difficile à obtenir. En effet, le phosphore a mauvais goût et peut entraîner des troubles digestifs. Son élimination rapide par les urines explique que sa prise doit être étalée au cours de la journée.

Lorsque le traitement est bien suivi à la bonne dose pendant 2 ans, la vitesse de croissance des patients revient à son potentiel maximum chez la majorité des patients et 75 % des patients atteignent une taille adulte normale (8).

Figure 13 : Courbes de croissance des enfants XLH sous traitement conventionnel. Les courbes de croissance de référence sont représentées par les lignes colorées.



Source : Linglart et al., « Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood », 2014.

De bons résultats sont observés sur la déformation des os longs et sur la courbure des jambes.



Figure 14 : Patiente XLH à 2 ans à gauche puis à 5 ans avec traitement



Source : Linglart et al., « Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood », 2014.

Le traitement a permis de diminuer le besoin chirurgical de 89 % sans traitement à 11 % avec traitement (8). Il permet aussi d'éviter les récives à la suite du traitement chirurgical.

La démarche des enfants XLH est plutôt normale dans le cas où le traitement a eu un effet positif sur la courbure des jambes mais reste dandinante pour certains enfants. La capacité physique est évaluée chez ces patients, à partir de 5 ans, à l'aide du test de marche de 6 minutes ou « 6 minutes walk test » (6MWT) qui permet de constater leur progrès de façon objective et reproductible.

Le traitement a aussi des effets au niveau biochimique, résumés dans ce tableau :

Tableau 3 : Paramètres biochimiques des patients sous traitement conventionnel par rapport aux patients non traités

Paramètres biochimiques	Taux chez les patients sous traitement conventionnel par rapport aux patients non traités
Phosphatase alcaline	Diminué
Phosphatémie	Augmenté
PTH	Augmenté
Calcémie	Augmenté
1,25(OH)2D	-
TmP/DFG	Identique
FGF23 intact circulant	Augmenté

Source : Auteur, 2022.

Carpenter et al. ont mesuré des taux de FGF23 circulant plus important chez les patients XLH sous traitement conventionnel que chez les patients XLH sans traitement. Ils ont trouvé une corrélation entre le taux de FGF23 et celui de PTH indiquant une régulation inappropriée de l'hormone PTH par le FGF23 chez ces patients (13).

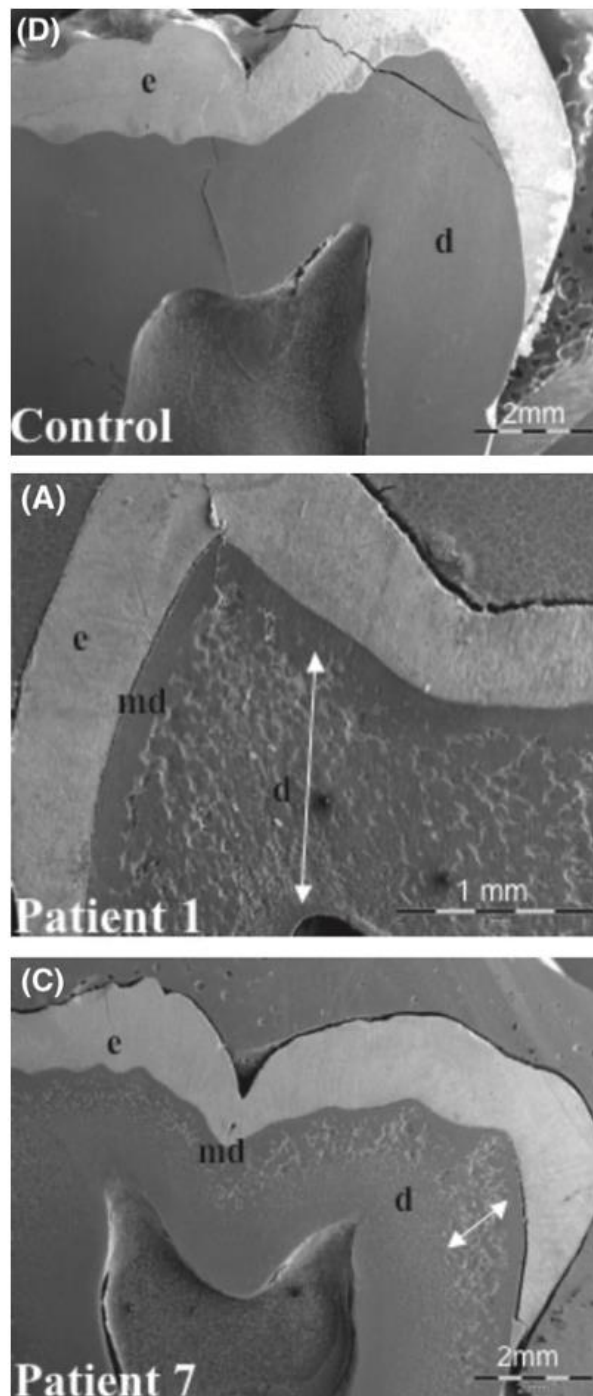
### **3.2.2 Effets sur la santé orale**

On observe une réduction importante de la survenue des infections endodontiques chez les patients sous traitement conventionnel, avec 4 % de dents traitées endodontiquement chez les patients sous traitement contre 58 % sans traitement (12). Une minéralisation plus importante de la dentine est visible, ainsi qu'une réduction de la taille de la chambre pulpaire et des canaux. La minéralisation de l'émail se fait normalement chez ces patients et la densité osseuse de l'os alvéolaire semble normale.

Les dents temporaires sont plus touchées que les dents définitives car le traitement est mis en place à la naissance et ces dents sont formées intra-utero pendant la grossesse. Selon les études, la prise du traitement pendant la grossesse aurait des conséquences positives sur la minéralisation dentaire ainsi que le fait que la maman soit porteuse de la mutation ou non (14).

Les meilleurs résultats sont observés chez des patients compliants et traités depuis l'enfance. Néanmoins une étude clinique menée chez des patients atteints de 25 à 35 ans montre que ce traitement reste bénéfique sur les dents permanentes s'il est commencé avant 14 ans (12).

Figure 15 : Coupes de molaires examinées au MEB ; Contrôle : patient témoin ; Patient 1 : patient non traité ; Patient 7 : patient avec traitement conventionnel depuis l'enfance



Source : Chaussain et al., « Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets : benefits of vitamin D and phosphate treatment », 2007.

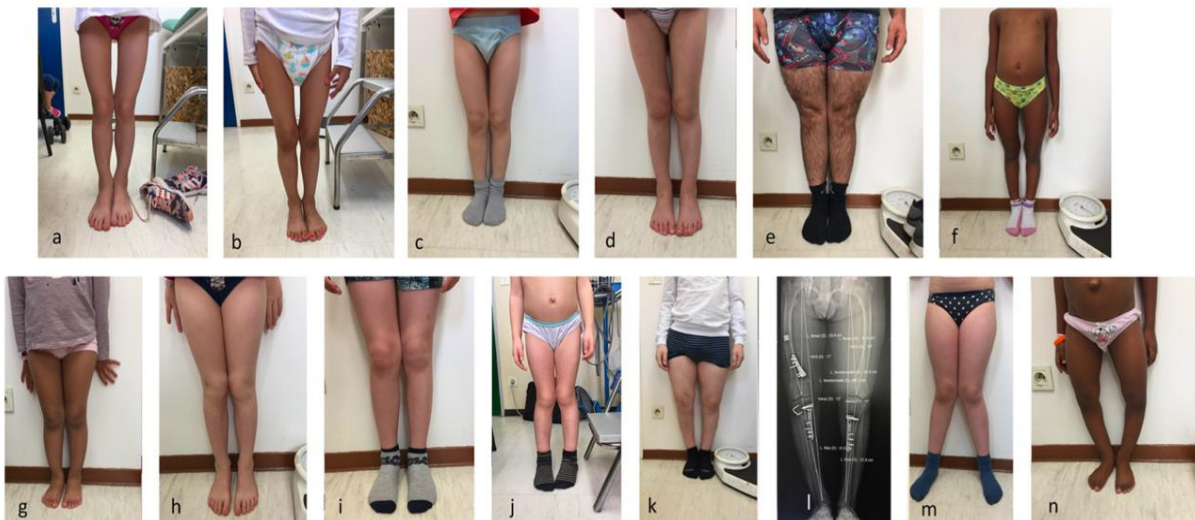
### 3.2.3 Limites du traitement conventionnel

Il existe cependant des limites à ce traitement. On observe souvent une mauvaise compliance car le traitement implique de multiples prises orales journalières et son goût est désagréable. À la puberté et à la fin de la croissance, par lassitude et avec moins de contrôle de la part des parents, le traitement est souvent arrêté.

L'équilibre entre dose efficace et dose nocive est aussi compliqué à obtenir.

Son efficacité est parfois limitée. Chez l'enfant on peut encore observer un retard de croissance, avec environ 25-40 % des patients restant 2DS sous la courbe de croissance (8). Dans certains cas la déformation des jambes persiste.

Figure 16 : Vue clinique de jambes de patients sous traitement conventionnel avec des résultats satisfaisants (a-f), insatisfaisants (g-j) et mauvais (k-n)



Source : Lambert et al., « X-linked hypophosphatemia : management and treatment prospects », 2019.

Le traitement n'a que peu ou pas d'impact sur la phosphatémie qui reste insuffisante. La prise régulière de dérivé de phosphate peut augmenter la synthèse de PTH ce qui causerait une hyperparathyroïdie secondaire chez environ un quart des patients. Il y a également un risque de néphrocalcinose, avec entre 22 et 100 % patients concernés selon les études, lié à la prise de dérivés actifs de la vitamine D (11).

Chez les adultes, on retrouve comme effets indésirables du traitement en plus de ceux déjà cités de l'hypertension, des maladies rénales chroniques, des calcifications des voies cardiovasculaire pouvant entraîner des crises cardiaques, ... .

Il n'y a pas de réelles améliorations au niveau de la perte d'audition et des enthésopathies. Les douleurs ne sont pas diminuées chez tous les patients.

Au niveau dentaire, on observe des infections récurrentes malgré le traitement et le ratio surface de la chambre pulpaire / surface dentaire des molaires temporaires et définitives reste supérieur chez les enfants traités par traitement conventionnel (même avec une très bonne observance) que chez des enfants sains du même âge (12).

### **3.3 Burosumab**

Le Burosumab introduit en 2018, est administré en injection toutes les 2 semaines à une dose de 0,4 mg/kg jusqu'à 2mg/kg.

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant qui cible le FGF23, s'y lie et l'inhibe, ce qui présente un intérêt clinique important par rapport au traitement conventionnel. Il agit directement au niveau de l'expression des transporteurs de phosphate qui revient à la normale augmentant ainsi la réabsorption de phosphate au niveau rénal. La production de vitamine D au sein de l'organisme est également restaurée et le taux de phosphate dans le sérum est augmenté.

La demi-vie du médicament dans l'organisme est d'environ 19 jours. La dose à injecter qui varie en fonction des patients est déterminée en surveillant la phosphatémie à jeun chez les patients environ 7 à 11 jours après l'injection. Le patient ne doit pas être en hyperphosphatémie et la phosphatémie doit se situer idéalement dans la partie inférieure de la moyenne de la population générale. Une fois que la dose est équilibrée (environ 3 mois après le début), les contrôles se font avant l'injection. Si un changement de dose est nécessaire, celui-ci se fera de préférence au moins 2 mois après le dernier changement (10).

Ce traitement est autorisé et indiqué en France dans les situations suivantes :

- Patients avec des symptômes persistants malgré le traitement conventionnel : pas ou trop peu de réponse au traitement sur une période de 1 an
- Patients présentant une intolérance ou une contre-indication au traitement conventionnel
- Patients diagnostiqués tardivement (vers 7-8 ans et plus)
- Patients ayant développés une hyperparathyroïdie ou néphrocalcinose à cause du traitement conventionnel
- Patients nécessitant une restauration du métabolisme du phosphate en préparation d'une chirurgie orthopédique

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients avec une phosphatémie normale et équilibré ou ceux souffrant d'une insuffisance rénale sévère car cela pourrait causer une hyperphosphatémie (10).

Lorsqu'un patient passe du traitement conventionnel au burosumab, il doit arrêter son traitement pendant une semaine afin d'éliminer toute trace dans l'organisme.

### **3.3.1 Effets sur la santé générale**

Comme l'autorisation de mise sur le marché du burosumab est récente, des études sont encore en cours sur son efficacité et sur l'éventuelle survenue de complications liées au traitement à long terme.

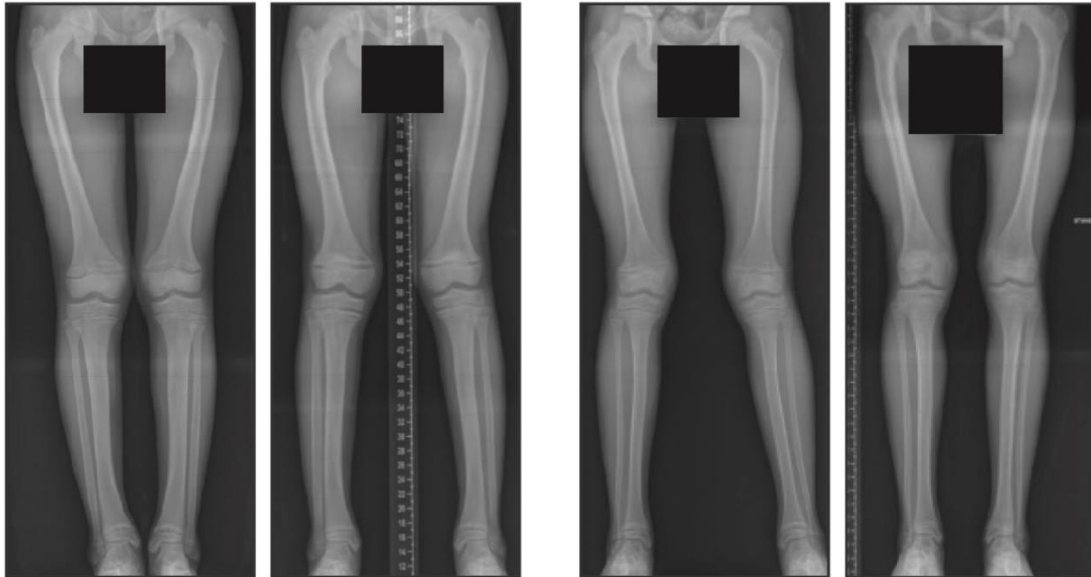
#### **3.3.1.1 Efficacité du burosumab**

Le mode et la fréquence d'administration du Burosumab permettent une meilleure observance : dans l'essai clinique de Imel et coll, sur les 32 patients sous traitement conventionnel, 40 % ont manqué au moins une dose contre seulement 10 % des 29 patients sous burosumab (15).

Un essai clinique de phase 2 publié par Carpenter et coll en 2018 sur 52 enfants montre que chez 54 % des enfants le rachitisme a diminué de façon conséquente. Le burosumab permet une amélioration significative est remarquable chez les enfants sous burosumab concernant la déformation des membres inférieurs, de leur taille et de leurs capacités physiques mise en évidence par le 6MWT par rapport au traitement conventionnel (15).

Cette augmentation des capacités physiques a été mise en évidence par une progression de 10 % des capacités de marche chez les patients sous burosumab ayant le plus de difficultés avec la marche (16). En séparant les données des patients de leur étude en 2 groupes, « jeunes » : moins de 5 ans et « âgés » : entre 5 ans et 12 ans, Ward et coll. ont remarqué une vitesse de croissance plus rapide chez les sujets jeunes sous burosumab par rapport aux sujets jeunes sous traitement conventionnel avec une vitesse de croissance se rapprochant de la moyenne de référence des enfants sains (17).

Figure 17 : Radiographies montrant l'évolution de la courbure des jambes chez 2 patients du même âge suivants les 2 traitements différents, à gauche le traitement conventionnel et à droite le Burosumab



Source : Ward et al., « Effect of Burosumab compared with conventional therapy on younger vs older children with x-linked Hypophosphatemia », 2022.

Au niveau radiographique, les patients sous burosumab présentent une réduction du rachitisme osseux significativement plus importante. Selon l'étude de Imel et coll. celle-ci est estimée à 87 % contre seulement 19 % pour le traitement conventionnel (15).

Figure 18 : Radiographies montrant l'amélioration osseuse du rachitisme au niveau du genou chez 2 patientes du même âge chacune suivant un traitement différent, à gauche le traitement conventionnel et à droite le Burosumab



Source : Ward et al., « Effect of Burosumab compared with conventional therapy on younger vs older children with x-linked Hypophosphatemia », 2022.

Au niveau biochimique, une diminution de l'activité de la phosphatase alcaline jusqu'à 33 % a été observée chez les patients burosumab contre 5 % chez les patients suivant le traitement conventionnel (15).

La phosphatémie et la réabsorption tubulaire de phosphate sont augmentées chez les patients burosumab jusqu'à atteindre une valeur se situant dans la limite basse des taux normaux alors que ces valeurs sont peu modifiées dans le cadre du traitement conventionnel (11,17).

Le taux de PTH est stable et dans la moyenne avec le burosumab.

Le taux de vitamine D est augmenté de façon plus importante chez les patients sous burosumab, jusqu'à 99 %, avec des changements mesurés dès la première semaine de traitement (16,17).

Tableau 4 : Paramètres biochimiques des patients burosumab par rapport aux patients traitement conventionnel

<b>Paramètres biochimiques</b>	<b>Valeurs chez les patients sous burosumab par rapport aux traitements conventionnels</b>
Phosphatase alcaline	Diminué
Phosphatémie	Augmenté
PTH	Diminué
Calcémie	Augmenté
1,25(OH)2D	Augmenté
TmP/DFG	Augmenté
FGF23 intact circulant	Inconnu

Source : Auteur, 2022.

Les essais cliniques ont permis de confirmer que la dose efficace moyenne du burosumab à administrer est de 1mg/kg toutes les 2 semaines.

L'un des avantages majeurs de cette thérapie est la diminution de la douleur ressentie par les patients.

### 3.3.1.2 Effets indésirables liés au burosumab

Pour l'instant seuls quelques effets indésirables mineurs sont à déplorer (10,17) :

- Des irritations au niveau du point d'injection qui cicatrisent en quelques jours,
- Des maux de tête,



- Des douleurs articulaires aux extrémités des membres qui peuvent être associées à une activité physique plus soutenue ou liées à la croissance osseuse qui découle du traitement.

Nous avons vu que le traitement conventionnel pouvait être responsable chez les patients de néphrocalcinose et d'hyperparathyroïdie secondaire.

Chez les patients sous Burosumab le risque de néphrocalcinose semble divisé par 2 (17).

Le risque d'hyperparathyroïdie semble être nul et le burosumab pourrait même avoir un effet bénéfique pour les patients souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire au traitement conventionnel (18).

Néanmoins, le traitement étant récent, un suivi plus long des patients traités par burosumab est nécessaire.

### **3.3.2 Effets sur la santé orale**

Il y a encore peu de données sur l'effet du burosumab au niveau oral chez les enfants.

Nous avons précédemment établi que le burosumab permet de réduire un grand nombre de manifestations générales du XLH chez l'enfant et ainsi d'améliorer sa qualité de vie. Nous pouvons donc attendre des résultats similaires au niveau oral.

Dans une étude sur les souris comparant l'efficacité des deux traitements (utilisation seule de la vitamine D pour représenter le traitement conventionnel) sur les tissus alvéolo-dentaires, Dos Santos et coll. (19) mettent en évidence que la vitamine D est plus efficace que le burosumab pour améliorer les manifestations orales du XLH. Ils supposent que le FGF23 a peu d'implications dans les défauts alvéolo-dentaires du XLH mais s'accordent cependant pour dire que n'importe lequel des 2 traitements montrerait une réduction de ces manifestations orales s'il est démarré tôt et avec une bonne observance.

Dans l'essai clinique d'Imel et coll. (15), il a été enregistré un nombre plus important d'abcès dentaires chez les enfants sous burosumab. L'équipe a émis l'hypothèse que le traitement conventionnel pouvait à la différence du burosumab avoir un effet direct et rapide sur les protéines phosphorylées responsable de la dentinogénèse et que la phosphatémie restaurée par le Burosumab pourrait avoir un effet bénéfique à long terme sur ces manifestations orales.

Ward et coll. (17) ont observé une prévalence moins importante des abcès dentaires chez les enfants de moins de 5 ans en faveur du burosumab (0 % contre 25 % avec le traitement conventionnel).

Néanmoins, dans le groupe des patients âgés de plus de 5 ans, cette prévalence est plus élevée avec le burosumab (53 % contre 0 %). Ces résultats sont difficiles à interpréter.

Les études précédentes ont été réalisées sur un petit échantillon de patients et sur une courte période (64 semaines), afin de valider ou d'infirmer ces résultats une cohorte plus importante et un suivi plus long des patients est nécessaire.

L'hôpital Bretonneau est un centre constitutif du Centre de Référence des Maladies du métabolisme du Calcium et du Phosphate et de ce fait, les patients atteints de XLH y sont adressés pour leur suivi dentaire et leurs soins. Après chaque consultation, un compte-rendu est édité consignnant toutes les informations sur le patient et les manifestations orales de sa pathologie. Toutes ces données nous permettent donc de savoir à un instant T le traitement suivi par le patient ainsi que la présence ou non de ces manifestations. En se basant sur ces informations collectées sur plusieurs années de suivi nous pouvons donc les analyser et mesurer l'impact de la prise en charge générale du XLH sur la survenue des manifestations orales.

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

---

L'objectif de notre étude est d'étudier l'impact du burosumab sur les manifestations orales de l'hypophosphatémie génétique liée à l'X dans une population d'enfants suivi dans le service de maladie rare de l'hôpital Bretonneau.

Notre hypothèse est que le traitement de l'enfant par burosumab permet de réduire la prévalence des manifestations orales liées au XLH à long terme tout comme il a été démontré qu'il réduisait la sévérité des manifestations générales.

### **4.1 Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique qui se base exclusivement sur les données relevées lors des consultations.

Tous les patients ont été adressés au service dentaire de l'hôpital Bretonneau par un endocrinologue une fois le diagnostic de XLH établi pour une consultation dentaire dans le cadre du parcours de soin du Centre de référence de Maladies rares os et calcium (filiale maladie rare OSCAR).

#### **4.1.1 Population étudiée**

Les patients inclus dans l'étude sont tous les enfants reçus en consultation dentaire spécialisée au sein du service dentaire de l'hôpital Bretonneau avec au moins 2 rendez-vous sous un même traitement (traitement conventionnel ou burosumab) couvrant une période d'au moins un an.

Au moins l'une des consultations devait s'être déroulée entre 2019 et 2022.

Les critères d'exclusions étaient :

- Le diagnostic d'une autre forme d'hypophosphatémie génétique
- Le diagnostic d'une autre pathologie générale
- Un manque de données sur le traitement suivi par le patient
- Une seule consultation
- Un suivi bucco-dentaire inférieur à un an

#### **4.1.2 Recueil des données**

Au cours des consultations, les patients ont été examinés cliniquement, avec un examen exo-buccal et endo-buccal, et radiographiquement. La radiographie panoramique est souvent réalisée en première intention afin d'avoir une vue d'ensemble sur l'état dentaire des patients et de déceler d'éventuelles lésions infectieuses d'origine endodontique qui ne se manifesteraient pas en clinique.

Dans le cadre de notre étude, les données relevées étaient :

- Le sexe
- L'âge au diagnostic
- Le type de traitement : conventionnel ou burosumab
- La durée du traitement
- La date de début du suivi dentaire dans le service
- Le nombre et la date des consultations dans le service
- Le nombre d'abcès, leur localisation et leur date
- Le nombre de cellulite dentaire, leur localisation et leur date
- Les radiographies et leurs dates
- Le besoin en traitement orthodontique
- Les autres événements (caries, trauma, ...)

Le nombre d'abcès ou de cellulites par mois de suivi dentaire a ensuite été calculé pour chaque enfant.

En coordination avec le service d'endocrinologie du service du Kremlin-Bicêtre nous avons eu accès au taux de phosphatase alcaline des patients durant leur période de suivi dentaire.

#### **4.1.3 Statistiques**

Une analyse statistique descriptive des données relevées a d'abord été menée. Les résultats ont été résumés sous forme de moyenne et écart-type pour les données quantitatives et sous forme d'effectif  $n$  et pourcentage (%) pour les données catégorielles.

Les caractéristiques des participants en fonction du traitement (traitement conventionnel ou traitement burosumab) ont été évaluées par une analyse bivariée.

Le critère d'évaluation principal était le nombre d'abcès dentaire survenu par mois de suivi dans le service dentaire de l'hôpital Bretonneau. Le second critère d'évaluation était le nombre de cellulite dentaire par mois de suivi. Le rapport entre le nombre d'abcès et le type de traitement reçu a été évalué selon un modèle de régression linéaire.

Les variables associées au nombre d'abcès de façon univariée ont ensuite été incluses dans un modèle de régression linéaire multivarié.

Chez les patients ayant eu d'abord le traitement conventionnel puis le traitement burosumab pendant au moins une année chacun, les données ont été comparées à l'aide d'une analyse appariée.

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.

## 4.2 Résultats

### 4.2.1 Caractéristiques de la population

Notre étude se base sur une population de 99 enfants, suivis sur une période d'au moins 1 an en consultation dentaire spécialisée à l'hôpital Bretonneau.

71 enfants ont été inclus dont 30 garçons et 41 filles : 38 ayant reçu le traitement conventionnel, 33 ayant reçu le traitement Burosumab.

Tous les enfants sous Burosumab avaient préalablement suivi le traitement conventionnel. Dix-neuf enfants respectaient les critères pour être inclus dans les 2 groupes : traitement conventionnel ou burosumab, c'est-à-dire qu'ils avaient au moins un an de suivi dentaire sous les 2 traitements. Afin de respecter l'équilibre des groupes il a été décidé d'inclure ces 19 patients dans le groupe Burosumab. Il a été vérifié que ces 19 enfants lorsqu'ils prenaient le traitement conventionnel ne différaient pas des autres enfants inclus dans le groupe traitement conventionnel.

Tableau 5 : Répartition des patients inclus par genre et traitement suivi, n(%)

Variables	Traitement conventionnel	Burosumab	Tous les patients
Garçons	16 (42,1 %)	14 (42,4 %)	30 (42,3 %)
Filles	22 (57,9 %)	19 (57,6 %)	41 (57,7 %)
Total	38 (53,5 %)	33 (46,5 %)	71 (100 %)

Source : Auteur, 2022.

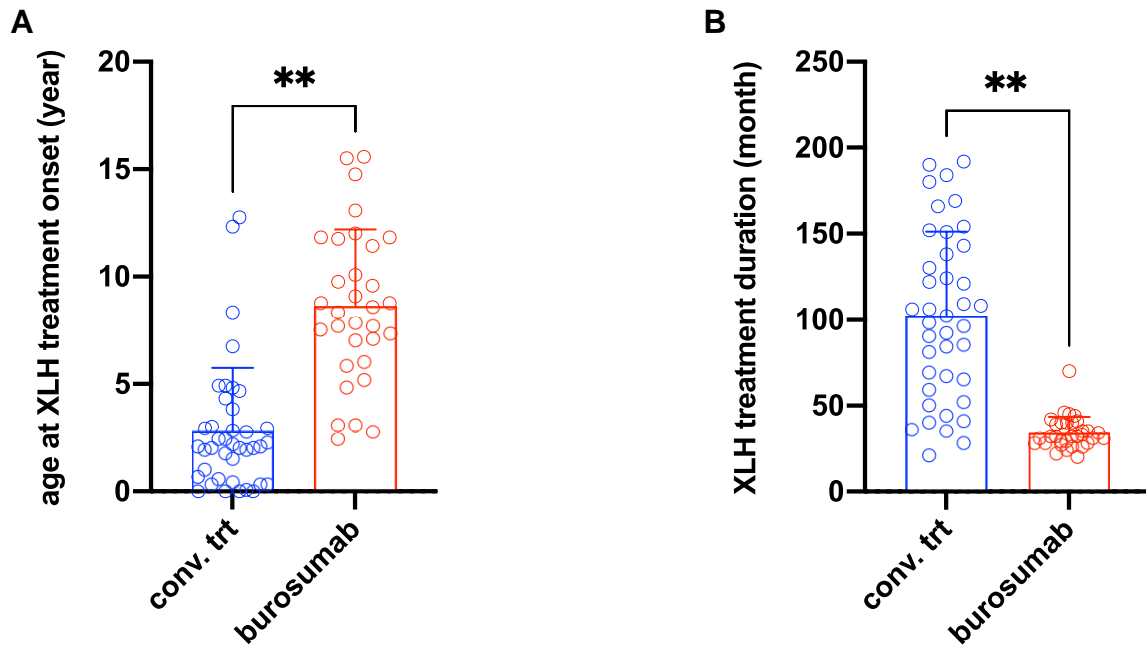
### 4.2.2 Traitements du XLH

L'âge moyen de début de traitement était 2,92 (+/- 3) années pour le groupe traitement conventionnel et 8,36 (+/- 3,81) années pour le groupe Burosumab.

La durée moyenne du traitement était 97,9 (+/- 46,9) mois pour le groupe traitement conventionnel et 38,9 (+/- 29) pour le groupe Burosumab.

Ces différences sont significatives pour l'âge de début du traitement ( $P=0,00001$ ) et pour la durée du traitement ( $P=0,0001$ ).

Figure 19 : Graphiques montrant l'âge de début et la durée du traitement pour le XLH, chaque point représente un patient, \*\* différence significative ( $P<0,0001$ )



Source : Auteur, 2022.

#### 4.2.3 Taux de phosphatase alcaline

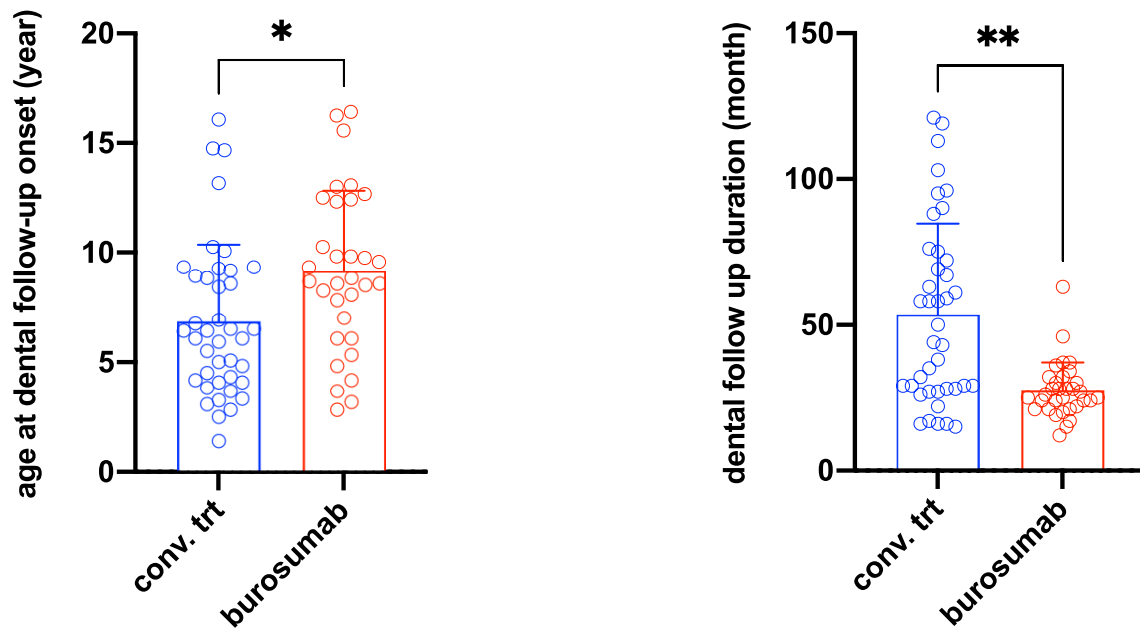
Le taux moyen de phosphatase alcaline était 385,8 (+/- 147,7) IU/L dans le groupe traitement conventionnel et 339,8 (+/- 125,7) dans le groupe burosumab. La différence entre les deux groupes était non significative ( $P=0,17$ ).

#### 4.2.4 Suivi dentaire

L'âge de début de suivi dentaire était 6,58 (+/-3,33) années et la durée moyenne du suivi était 53,9 (+/- 31,9) mois dans le groupe traitement conventionnel. Dans le groupe burosumab, l'âge de début était 9,33 (+/-3,72) années et la durée de suivi était 27,2 (9,6) mois.

Ces différences sont significatives pour l'âge de début du suivi dentaire ( $P=0,004$ ) et pour sa durée ( $P=0,0009$ ).

Figure 20 : Graphiques montrant l'âge de début et la durée du suivi dentaire, chaque point représente un patient ; \* différence significative ( $P < 0,01$ ) \*\* différence significative ( $P < 0,001$ )



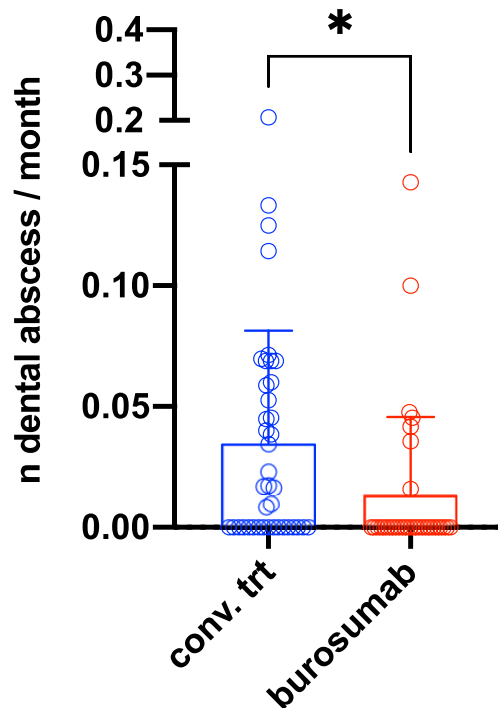
Source : Auteur, 2022.

#### 4.2.5 Incidence des abcès dentaires

Lors de leur suivi, 39 enfants (40,8 %) ont présenté au moins 1 abcès d'origine dentaire. Le nombre d'abcès moyen par mois de suivi de la cohorte était 0,03 (+/- 0,04).

Un nombre moins important d'abcès dentaire a été diagnostiqué dans le groupe burosumab (0,01 +/- 0,03) par rapport au groupe traitement conventionnel (0,04 +/- 0,03), avec une différence significative ( $P < 0,05$ ).

Figure 21 : Graphique montrant le nombre d'abcès par mois de suivi pour les 2 traitements, chaque point représente un patient ; \* différence significative ( $P < 0,05$ ).



Source : Gadion et al., « Burosumab and dental abscesses in children with x-linked Hypophosphatemia », 2022.

Nous avons séparé les patients par groupes d'âge (moins de 4 ans, 4-8 ans, 8-12 ans et 12-16 ans), puis par traitement (tous les patients, traitement conventionnel et Burosumab) afin de mettre en évidence un éventuel lien entre l'âge et la survenue des abcès dentaires. Il n'y avait aucune différence significative lorsque les 2 traitements étaient mélangés et dans le groupe traitement conventionnel. Par contre dans le groupe Burosumab la fréquence des abcès variait en fonction de l'âge avec une prévalence plus importante chez les patients du groupe de moins de 4 ans.



Tableau 6 : Nombre d'abcès par mois de suivi, les résultats sont notés en moyenne (+/- écart-type) et n= nombre de patients dans chaque groupe.

Groupes d'âge	< 4 ans	4-8 ans	8-12 ans	12-16 ans	Comparaison entre les groupes (p)
Tous les patients	0,05 (0,06) n=11	0,03 (0,05) n=25	0,02 (0,04) n=22	0,01 (0,02) n=13	0,27
Traitement conventionnel	0,03 (0,05) n=8	0,04 (0,06) n=18	0,04 (0,06) n=9	0,04 (0,03) n=3	0,99
Burosumab	0,08 (0,07) n=3	0,002 (0,006) n=7	0,007 (0,02) n=13	0,008 (0,02) n=10	0,0003

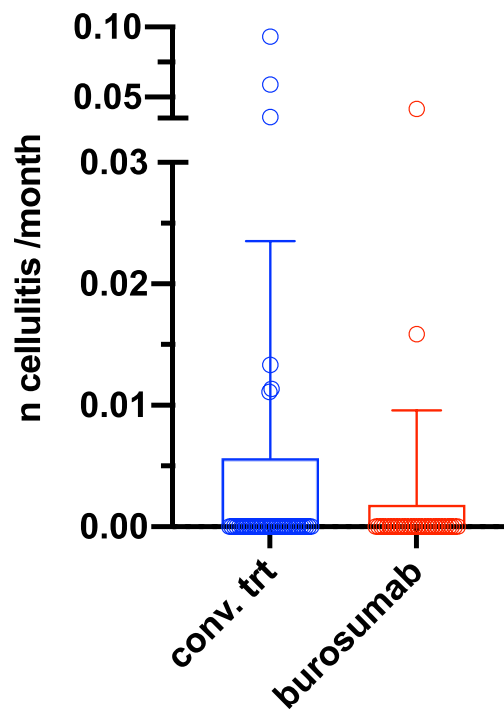
Source : Auteur, 2022.

#### 4.2.6 Incidence des cellulites

Lors de leur suivi, 8 enfants (11,3 %) ont développé une cellulite maxillo-faciale. Le nombre moyen de cellulite par mois de suivi de la cohorte était 0,004 (+/- 0,02).

Aucune différence significative n'a été observée dans le groupe Burosumab (0,002 +/- 0,008) par rapport au groupe traitement conventionnel (0,007 +/- 0,02) (P=0,23).

Figure 22 : Graphique montrant le nombre de cellulites par mois de suivi pour les 2 traitements, chaque point représente un patient



Source : Gadion et al., « Burosumab and Dental Abscesses in Children With X-Linked Hypophosphatemia », 2022.

#### 4.2.7 Incidence des autres évènements dentaires

Le nombre de caries diagnostiquées pendant le suivi dentaire était identique dans les 2 groupes et correspondait à environ 18 % des patients de chaque groupe.

Tableau 7 : Récapitulatif des caractéristiques des patients inclus par traitement. Les résultats sont affichés en moyenne (+/- écart-type)

<b>Variables</b>	<b>Tous les patients</b>	<b>Traitement conventionnel</b>	<b>Traitement Burosumab</b>	<b>Comparaison entre traitement conventionnel et Burosumab (p)</b>
Age au début du traitement XLH en années	5,45 (4,34)	2,92 (3,00)	8,36 (3,81)	0,00001
Durée du traitement XLH en mois	70,5 (49.2)	97,9 (46.9)	38,9 (29.0)	0,0001
Taux de phosphatase alcaline en IU/L	364,4 (138,9)	385,8 (147,7)	339,8 (125,7)	0,17
Age au début du suivi dentaire en années	7,86 (3,76)	6,58 (3,33)	9,33 (3,72)	0,004
Durée du suivi dentaire en mois	41,5 (27,5)	53,9 (31,9)	27,2 (9,6)	0,0009
Nombre d'abcès dentaire par mois de suivis	0,03 (0,04)	0,04 (0,05)	0,01 (0,03)	0,04
Nombre de cellulites d'origine dentaire par mois de suivis	0,004 (0,02)	0,007 (0,02)	0,002 (0,008)	0,23
Nombre de caries pendant le suivi	13 (18,3 %)	7 (18,4 %)	6 (18,4 %)	0,98

Source : Auteur, 2022.

#### 4.2.8 Modèle de régression linéaire

Les résultats du modèle de régression linéaire sont présentés ci-dessous par ordre décroissant d'impact.

Le sexe féminin, le traitement du XLH par burosumab et l'âge du début du traitement étaient négativement et significativement associés au nombre d'abcès dentaire par mois de suivi dentaire. Après ajustement du sexe et de l'âge de début du traitement, le traitement du XLH par Burosumab n'était pas significativement associé au nombre d'abcès. Le sexe féminin était le seul facteur associé significativement à la réduction du nombre d'abcès dentaire.

Tableau 8 : Régression linéaire entre le nombre d'abcès dentaire par mois de suivi et le traitement reçu (traitement conventionnel ou burosumab)

<b>Variables</b>	<b>Coefficient beta</b>	<b>Valeur de p univariée</b>	<b>Valeur de p multivariée</b>
Sexe (fille)	-0,04	0,0001	0,0002
Type de traitement XLH (burosumab)	-0,02	0,02	0,12
Age au début du traitement XLH	-0,0002	0,02	0,47
Durée du suivi dentaire	-0,0003	0,09	
Age au début du suivi dentaire	-0,0002	0,15	
Taux de phosphatase alcaline en IU/L	0,0004	0,3	
Nombre de caries pendant le suivi	-0,009	0,49	
Durée du traitement XLH	0,0001	0,87	

Source : Auteur, 2022.

#### **4.2.9 Cas particulier des patients pouvant être inclus dans les 2 groupes**

Comme nous l'avons dit plus haut, 19 enfants respectaient les critères pour être inclus dans les 2 groupes : traitement conventionnel ou burosumab, c'est-à-dire qu'ils avaient au moins un an de suivi dentaire sous les 2 traitements.

Pour ces 19 patients, nous avons pu comparer leurs données avec le traitement conventionnel et avec le traitement burosumab.

L'âge moyen du début du traitement XLH et du début de suivi dentaire étaient plus élevés dans le groupe burosumab par rapport au groupe traitement conventionnel, cependant la durée du traitement et du suivi dentaire étaient moins importantes dans le groupe burosumab.

Le taux moyen de phosphatase alcaline était plus bas dans le groupe burosumab (297,8) que dans le groupe traitement conventionnel (451,0) ( $P < 0,0001$ ).

Le nombre moyen d'abcès par mois de suivi dentaire était significativement réduit avec le burosumab par rapport au groupe traitement conventionnel (0,007 vs 0,08 ;  $P = 0,01$ ).

Le nombre moyen de cellulite était inchangé quel que soit le traitement (0,002 vs 0,005 ;  $P = 0,43$ ).

Tableau 9 : Récapitulatif des caractéristiques des 19 patients ayant d'abord reçu le traitement conventionnel puis le Burosumab

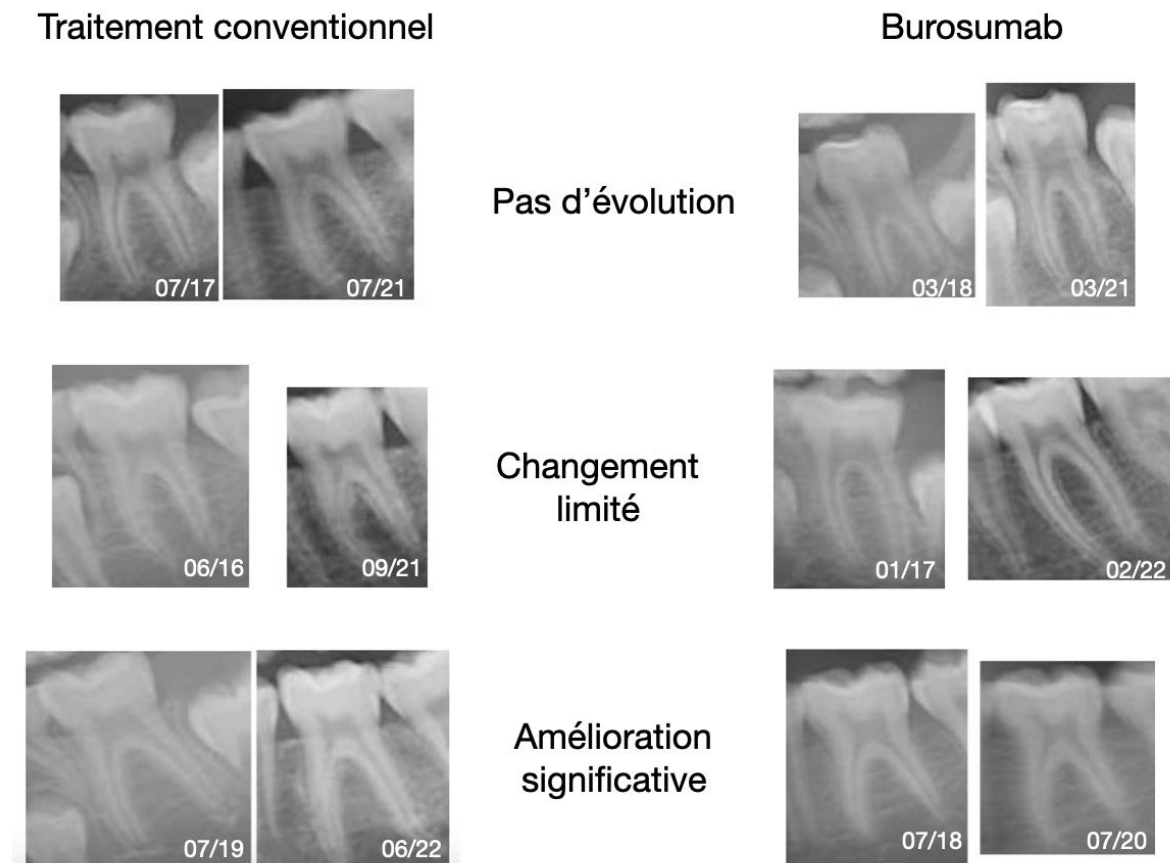
<b>Variables</b>	<b>Traitement conventionnel (n=19)</b>	<b>Traitement Burosumab (n=19)</b>	<b>Comparaison entre traitement conventionnel et Burosumab (p)</b>
Sexe, n (%)			
Garçons	7 (36,9 %)	7 (36,9 %)	1
Filles	12 (63,1 %)	12 (63,1 %)	
Age au début du traitement XLH en années	2,10 (2,07)	9,75 (2,92)	<0,0001
Durée du traitement XLH en mois	90,8 (36,3)	35,0 (7,1)	<0,0001
Taux de phosphatase alcaline en IU/L	451,0 (147,2)	297,8 (100,2)	<0,0001
Age au début du suivi dentaire en années	6,60 (3,67)	10,36 (3,11)	<0,0001
Durée du suivi dentaire en mois	37,2 (27,8)	27,7 (8,1)	0,19
Nombre d'abcès dentaire par mois de suivis	0,08 (0,1)	0,007 (0,02)	0,01
Nombre de cellulites d'origine dentaire par mois de suivis	0,005 (0,02)	0,002 (0,009)	0,43
Nombre de caries pendant le suivi	2 (10,5)	4 (21,0)	0,68

Source : Auteur, 2022.

#### 4.2.10 Comparaison radiographique

Nous avons ensuite comparé l'évolution des chambres pulpaire sur des radiographies consécutives. Nous n'avons pas pu conclure sur une différence entre les 2 traitements. En effet, nous n'avons pas 2 radiographies panoramiques consécutives pour chaque patient, le délai variait entre 2 radiographies et la superposition des 2 radiographies n'était pas toujours possible. Nous avons observé dans les 2 groupes (traitement conventionnel et burosumab) de grandes variations entre les patients : pas de changements dans le temps, changement détectable mais limité ou amélioration significative.

Figure 23 : Comparaison de premières molaires mandibulaires sur des radiographies panoramiques de patients XLH en fonction des 2 traitements différents



Source : Auteur, 2022.

#### 4.3 Discussion

Les abcès dentaires représentent une manifestation préoccupante du XLH.

Ils sont responsables de la perte prématurée de dents avec des conséquences fonctionnelles, esthétiques et sociales et peuvent évoluer vers des cellulites maxillo-faciales. Par conséquent, l'un des

objectifs du traitement des XLH est de réduire ces manifestations orales. Le traitement conventionnel permet déjà d'obtenir une réduction de la fréquence des abcès dentaire chez les enfants et une meilleure minéralisation de la dentine (12,14). Le burosumab est le nouveau traitement de choix du XLH car il permet de réduire l'ensemble de ses manifestations générales (15,16). Actuellement son impact sur la minéralisation des tissus dentaires est peu connu, dans cette étude nous rapportons un possible effet bénéfique du burosumab sur la survenue d'abcès dentaires chez les enfants.

Dans la population étudiée l'incidence des abcès dentaires au cours du suivi dentaire est très élevée, puisque 40,8 % des enfants de l'étude ont présenté au moins un abcès pendant le suivi. Les études sur l'incidence des abcès dentaires chez les patients XLH se basent en général sur des données collectées lors d'entretiens avec les patients. Nous avons choisi de nous concentrer uniquement sur les évènements diagnostiqués lors d'examen par des chirurgiens-dentistes qualifiés et expérimentés dans les manifestations orales du XLH. Les patients sélectionnés avaient au moins 1 an de suivi dentaire dans notre service.

À notre connaissance, il s'agit de la plus grande cohorte d'enfants XLH avec un suivi dentaire régulier.

La diminution des abcès avec le burosumab impliquerait une amélioration de la formation et de la minéralisation de la dentine. Chez les souris Hyp, un modèle murin qui reproduit le phénotype XLH, il a été démontré qu'un traitement précoce avec un anticorps neutralisant le FGF23 augmentait la formation et la minéralisation de la pré-dentine (19). Nous supposons que plusieurs mécanismes biologiques pourraient contribuer à l'amélioration de la minéralisation de la dentine avec le burosumab. La normalisation de la phosphatémie, par la réduction de la quantité de FGF23 circulant pourrait permettre une meilleure minéralisation de la dentine. De plus, l'excès local de FGF23 au niveau de la formation de la dentine pourrait également être ciblé par le burosumab.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence de réduction du volume des chambres pulpaire chez les enfants sous burosumab par rapport à ceux sous traitement conventionnel. Ainsi pour avoir plus d'informations sur le mécanisme du burosumab au niveau dentinaire, il faudrait analyser des dents de patients sous burosumab par microCT ou par des coupes histologiques.

Un autre moyen d'action du burosumab dans la réduction des infections dentaires, indépendant de la dentine, pourrait être une modulation de la réponse immunitaire.

L'élévation du FGF23 dans le XLH pourrait contribuer de cette manière au développement d'une infection et à sa diffusion rapide dans les tissus mous pour évoluer en cellulite. Le burosumab, en ciblant le FGF23 excessif dans le XLH, pourrait améliorer la réponse immunitaire à l'infection endodontique et réduire la survenue d'abcès dentaires.



Le traitement par burosumab n'a pas été associé à une réduction significative des cellulites dans notre étude. Cela peut être lié au faible nombre d'événements observés au cours du suivi. Nous n'avons pas non plus observé de différence dans l'apparition de caries dentaires entre les groupes.

Les études ont prouvé que le traitement XLH est plus efficace quand il est démarré le plus tôt possible mais qu'il reste efficace au niveau oral tant qu'il est commencé avant 14 ans (8,12). Les tissus dentaires, y compris la dentine, ne sont normalement pas remodelés et leur potentiel de réparation est très limité. A l'exception des troisièmes molaires, la formation et la minéralisation de la dentine de la couronne ont lieu en général entre 0,5 et 6,5 ans pour les dents permanentes. On s'attend à ce qu'un traitement plus tardif ait moins d'effet sur les abcès dentaires, et il est frappant d'observer que malgré un âge de début de traitement plus tardif dans le groupe burosumab par rapport au groupe CT, l'incidence des abcès était plus faible avec le burosumab.

On ignore comment le burosumab pourrait améliorer la structure dentaire chez les enfants après l'âge de 7 ou 8 ans, mais il est bien établi que la dentinogénèse peut être induite par différents stimuli, comme les caries et les traumatismes.

Le burosumab est indiqué en cas de mauvaise réponse au traitement conventionnel ou en cas de diagnostic tardif ce qui explique que l'âge moyen de début du traitement était de 8,36 années alors celui du traitement conventionnel était 2,92 années. Cette dernière valeur correspond aussi à l'âge moyen de diagnostic de la pathologie. Cela pourrait constituer une des limites de notre étude car dans l'essai clinique de Ward et coll (17), ils n'ont observé aucun abcès chez les enfants de moins de 5 ans sous burosumab alors que plus de la moitié des enfants plus âgés en ont eu au moins un. Ces résultats n'ont pas été confirmés par notre étude. En effet nous avons noté une incidence plus importante d'abcès chez les enfants de moins de 4 ans.

Cette différence d'âge au début du traitement aurait pu expliquer la différence de fréquence des abcès entre les 2 groupes mais aucune différence significative n'a été observée dans le groupe traitement conventionnel en comparant les différentes classes d'âge (tableau 8).

Nous n'avons pas pris en compte dans notre étude le fait que la mère soit porteuse ou non du XLH. Cela pourrait être un facteur influant sur l'incidence des abcès car il a été prouvé que si la mère est atteinte les dents temporaires ont tendance à être plus atteintes et plus sujettes aux infections endodontiques (12).

Comme le traitement burosumab est indiqué en cas d'échec du traitement conventionnel, nous avons pu comparer l'efficacité des 2 traitements chez le même enfant. Chez ces enfants, le burosumab a

permis de réduire le taux de phosphatase alcaline (démontrant l'efficacité du traitement général) et de réduire le nombre d'abcès dentaire. Un biais possible dans cette comparaison est que ce sont des enfants qui n'ont pas bien répondu au traitement conventionnel avec, entre autres, plus d'abcès dentaire et c'est pour cette raison qu'on leur a proposé de passer au traitement par Burosumab.

Enfin, nous avons observé une incidence significativement réduite d'abcès chez les filles par rapport aux garçons. Il est possible que cela soit passé inaperçu dans les études précédentes car plus de femmes sont atteintes de XLH. Au niveau musculo-squelettique, Zhukouskaya et coll ont aussi noté une meilleure réponse au traitement Burosumab chez les filles d'un point de vue radiologique (4). Une explication pourrait être la présence d'un second allèle *PHEX* non muté chez les femmes qui pourrait partiellement compenser l'allèle muté. On peut aussi se poser la question d'une éventuelle différence du mécanisme d'action du Burosumab chez les femmes.

Notre étude a donc permis d'observer une réduction du nombre d'abcès dentaire chez les enfants XLH traités par burosumab par rapport à ceux traités par le traitement conventionnel.

## Conclusion

---

Les enfants atteints de XLH présentent une forte prédisposition aux infections d'origine endodontique sur des dents dépourvues de lésions carieuses. Le traitement conventionnel permet depuis plusieurs dizaines d'année de réduire cette incidence. L'indication de plus en plus fréquente du burosumab chez ces patients soulevait la question de son efficacité au niveau oral.

Notre étude suggère un effet bénéfique de cette thérapie sur l'incidence des abcès dentaires. De plus, elle permet de mettre en évidence l'importance d'un suivi dentaire régulier afin de pouvoir intercepter toutes les manifestations orales du XLH et d'éviter qu'un abcès dentaire évolue en cellulite maxillo-faciale pouvant mettre en danger la santé générale des patients.

Nous avons aussi mis en évidence une incidence d'abcès dentaires moins importante chez les filles qui n'avait pas été décrite précédemment. Cela sera à confirmer par d'autres études prospectives contrôlées, avec un suivi à long terme et menées dans d'autres centres.

Au final, notre étude permet d'apporter des données encourageantes sur les effets du burosumab sur les manifestations orales du XLH.

## Bibliographie

---

1. Sako S, Niida Y, Shima KR, Takeshita Y, Ishii K aki, Takamura T. A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets. *Hum Genome Var.* 2019;6(1):9.
2. Mao M, Carpenter TO, Whyte MP, Skrinar A, Chen CY, San Martin J, et al. Growth curves for children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):3243-9.
3. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):595-603.
4. Zhukouskaya VV, Mannes I, Chaussain C, Kamenický P, Audrain C, Lambert AS, et al. Magnetic resonance imaging is a valuable tool to evaluate the therapeutic efficacy of burosumab in children with X-linked hypophosphatemia. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):475-84.
5. Biosse Duplan M, Le Norcy E, Courson F, Chaussain C. Dental and periodontal features and management in XLH children and adults. *Int J Bone Frag* 2021. 2021;1(2):74-9.
6. Seow WK, Needleman HL, Holm IA. Effect of familial hypophosphatemic rickets on dental development : a controlled, longitudinal study. *Pediatr Dent.* 1995;17(5):346-50.
7. Al-Jundi SH, Dabous IM, Al-Jamal GA. Craniofacial morphology in patients with hypophosphataemic vitamin-D-resistant rickets : a cephalometric study. *J Oral Rehabil.* 2009;36(7):483-90.
8. 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.
9. Rocco FD, Rothenbuhler A, Adamsbaum C, Bacchetta J, Pejin Z, Finidori G, et al. Orthopedic and neurosurgical care of X-linked hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie.* 2021;28(7):599-605.
10. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-55.
11. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtschenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.
12. 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.
13. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia : circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):352-7.
14. 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 Dis.* 2007;13(5):482-9.

15. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia : a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2416-27.
16. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-98.
17. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Höglér W, et al. Effect of burosumab compared with conventional therapy on younger vs older children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):e3241-53.
18. Zhukouskaya V, Mannes I, Catherine C, Lambert AS, Kamenický P, Nevoux J, et al. Effet du burosumab sur l'hyperparathyroïdie chez les enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. *Annales d'Endocrinologie*. 2020;81(4):156-7.
19. 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.
20. Biosse 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.
21. Fukumoto S. Phosphate metabolism, hyperphosphatemia, and hypophosphatemia. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2<sup>e</sup> éd. Amsterdam : Elsevier; 2019. p. 68-74.
22. Uday S, Höglér W. Rickets and osteomalacia. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases* [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. Amsterdam : Elsevier; 2019. p. 339-54.
23. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia : management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):731-8.
24. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014;93(7\_suppl):7S-19S.
25. Herrou J, Picaud AS, Lassalle L, Pacot L, Chaussain C, Merzoug V, et al. Prevalence of enthesopathies in adults with X-linked hypophosphatemia: analysis of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):e224-35.
26. Faraji-Bellee CA. Le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X : histoire naturelle de la maladie par un suivi longitudinal du modèle murin *Hyp* [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01818008/document>
27. X-linked hypophosphatemia. In: *Orphanet* [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11911](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11911)
28. Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic de soins : hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/hypophosphatemies\\_hereditaires\\_a\\_fgf23\\_eleve\\_dont\\_hypophosphatemies\\_liees\\_a\\_lx\\_-\\_pnds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/hypophosphatemies_hereditaires_a_fgf23_eleve_dont_hypophosphatemies_liees_a_lx_-_pnds.pdf)
29. Burr DB, Allen MR, éditeurs. Basic and applied bone biology. In: *Basic and applied bone biology*. Elsevier. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2013. p. 245-336.

30. Orthodoz. Genu valgum chez l'enfant : le traitement chirurgical [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://sante.orthodz.com/2016/08/31/genu-valgum-chez-lenfant-le-traitement-chirurgical/>
31. 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 [Internet]. 2022; Disponible sur: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm4.10672>

## Table des figures

---

Figure 1 : Homéostasie physiologique du phosphate .....	6
Figure 2 : Arbres généalogiques en fonction du parent porteur du XLH .....	7
Figure 3 : Homéostasie du phosphate chez le patient XLH.....	8
Figure 4 : Complexe FGF23/Klotho physiologique en haut et pathologique en bas.....	9
Figure 5 : Déformation des membres inférieurs chez les patients XLH .....	10
Figure 6 : Radiographie et illustration de la forme allongée de la face suite à la fermeture précoce de la suture sagittale, les flèches blanches indiquent la diminution de la taille des ventricules, contribuant à une pression intracrânienne élevée .....	11
Figure 7 : IRM de genou chez un patient sain (A) et chez un patient présentant un XLH (J), la ligne en pointillé blanche montre l'étendue transversale de l'élargissement du cartilage de croissance .....	12
Figure 8 : Immunodétection indirecte de la protéine MEPE dans la dentine montrant les plages de dentine non minéralisée. ....	14
Figure 9 : Radiographies rétro-coronaires de comparaison de la chambre pulpaire chez des enfants de 6 ans sain (gauche) et atteint de XLH (droite).....	14
Figure 10 : Vue clinique d'abcès en vestibulaire des dents 51 et 61 .....	15
Figure 11 : Mordu occlusal sur lequel on peut distinguer des LIPOE aux apex des dents 51 et 61 chez un enfant avec un XLH.....	16
Figure 12 : Découverte fortuite d'une LIPOE sur une radiographie panoramique de contrôle chez une adolescente XLH, la flèche montre la LIPOE à l'apex de 31 .....	17
Figure 13 : Courbes de croissance des enfants XLH sous traitement conventionnel. Les courbes de croissance de référence sont représentées par les lignes colorées.....	20
Figure 14 : Patiente XLH à 2 ans à gauche puis à 5 ans avec traitement .....	21
Figure 15 : Coupes de molaires examinées au MEB ; Contrôle : patient témoin ; Patient 1 : patient non traité ; Patient 7 : patient avec traitement conventionnel depuis l'enfance.....	23
Figure 16 : Vue clinique de jambes de patients sous traitement conventionnel avec des résultats satisfaisants (a-f), insatisfaisants (g-j) et mauvais (k-n) .....	24
Figure 17 : Radiographies montrant l'évolution de la courbure des jambes chez 2 patients du même âge suivants les 2 traitements différents, à gauche le traitement conventionnel et à droite le Burosumab .....	27

Figure 18 : Radiographies montrant l'amélioration osseuse du rachitisme au niveau du genou chez 2 patientes du même âge chacune suivant un traitement différent, à gauche le traitement conventionnel et à droite le Burosumab.....	27
Figure 19 : Graphiques montrant l'âge de début et la durée du traitement pour le XLH, chaque point représente un patient, ** différence significative ( $P < 0,0001$ ).....	34
Figure 20 : Graphiques montrant l'âge de début et la durée du suivi dentaire, chaque point représente un patient ; * différence significative ( $P < 0,01$ ) ** différence significative ( $P < 0,001$ ).....	35
Figure 21 : Graphique montrant le nombre d'abcès par mois de suivi pour les 2 traitements, chaque point représente un patient ; * différence significative ( $P < 0,05$ ). ....	36
Figure 22 : Graphique montrant le nombre de cellulites par mois de suivi pour les 2 traitements, chaque point représente un patient .....	38
Figure 23 : Comparaison de premières molaires mandibulaires sur des radiographies panoramiques de patients XLH en fonction des 2 traitements différents .....	43



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Paramètres biochimiques du XLH.....	12
Tableau 2 : Doses de traitement chez les enfants de 0 à 15 ans .....	20
Tableau 3 : Paramètres biochimiques des patients sous traitement conventionnel par rapport aux patients non traités .....	21
Tableau 4 : Paramètres biochimiques des patients burosumab par rapport aux patients traitement conventionnel.....	28
Tableau 5 : Répartition des patients inclus par genre et traitement suivi, n(%).....	33
Tableau 6 : Nombre d'abcès par mois de suivi, les résultats sont notés en moyenne (+/- écart-type) et n= nombre de patients dans chaque groupe. ....	37
Tableau 7 : Récapitulatif des caractéristiques des patients inclus par traitement. Les résultats sont affichés en moyenne (+/- écart-type) .....	39
Tableau 8 : Régression linéaire entre le nombre d'abcès dentaire par mois de suivi et le traitement reçu (traitement conventionnel ou burosumab) .....	40
Tableau 9 : Récapitulatif des caractéristiques des 19 patients ayant d'abord reçu le traitement conventionnel puis le Burosumab.....	42



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 1, l'impact du burosumab chez les enfants**

Agathe Hervé. 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 1, l'impact du burosumab chez les enfants. 2022. 53 p : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p.48-50.

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