



HAL
open science

Actualisation des données épidémiologiques en France des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, en particulier l'Hypophosphatémie Liée à l'X à l'âge adulte

Julia Herrou

► To cite this version:

Julia Herrou. Actualisation des données épidémiologiques en France des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, en particulier l'Hypophosphatémie Liée à l'X à l'âge adulte. Endocrinologie et métabolisme. Université Paris Cité, 2023. Français. NNT : 2023UNIP5181 . tel-04869428

HAL Id: tel-04869428

<https://theses.hal.science/tel-04869428v1>

Submitted on 7 Jan 2025

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.

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

**École doctorale Pierre Louis de santé publique : épidémiologie et sciences de l'information
biomédicale (ED 393)**

Centre de Recherche en Épidémiologie et StatistiqueS (UMR-S 1153)

Équipe Épidémiologie Clinique Appliquée aux Maladies Ostéoarticulaires (ECAMO)

**Actualisation des données épidémiologiques en France des
maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, en
particulier l'Hypophosphatémie Liée à l'X à l'âge adulte**

par Julia HERROU

Thèse de doctorat en Épidémiologie clinique

Sous la direction de Karine BRIOT

Présentée et soutenue publiquement le 06 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Françoise DEBIAIS, PU-PH, Université de Poitiers

Rapporteur

Pascal GUGGENBUHL, PU-PH, Université de Rennes

Rapporteur

Bernard CORTET, PU-PH, Université de Lille

Examineur

Martin BIOSSE DUPLAN, PU-PH, Université Paris Cité

Examineur

Karine BRIOT, PU-PH, Université Paris Cité

Directrice de thèse

Christian ROUX, PU-PH, Université Paris Cité

Membre invité

Titre : Actualisation des données épidémiologiques en France des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, en particulier l'Hypophosphatémie Liée à l'X à l'âge adulte

Résumé : Cette thèse s'intéresse à l'épidémiologie des maladies rares du calcium et du phosphate en France en particulier l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH), première cause de rachitisme hypophosphatémique d'origine génétique. La prise en charge des Maladies Rares a été améliorée par les plans Maladies Rares dont les objectifs principaux étaient d'améliorer l'accès aux soins, les connaissances sur les maladies rares et le parcours de soins. A partir des données de la Banque Nationale Données Maladies Rares (BNDMR), nous avons estimé l'incidence du XLH à 2,1 pour 100 000 naissances et une prévalence du XLH de 1,07 pour 100 000 personnes (IC95%[0,99 – 1,15]). Ces résultats sont similaires aux données présentées dans la littérature. Nous avons également cherché à améliorer la description du phénotype de la maladie, à l'origine d'une altération de la qualité de vie en nous intéressant aux enthésopathies et à leurs facteurs de risque. Nous avons inclus rétrospectivement une large population de 114 patients avec une radiographie corps entier (EOS®) suivis dans le centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore. La prévalence des enthésopathies était de 67%. Les facteurs associés à la présence des enthésopathies étaient l'âge et l'atteinte dentaire. Dans une seconde étude, un sous-groupe de patients ayant eu 2 radiographies permettait d'évaluer la progression structurale. L'âge était le principal facteur associé au développement des enthésopathies. Enfin, nous nous sommes intéressés au parcours de soins des patients XLH à partir des données de l'Entrepôt de Données de Santé (données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP)). Les patients vus à l'APHP sont suivis de façon multidisciplinaire dans les centres de référence et consultent peu en dehors de ces centres.

Mots clés : Hypophosphatémie liée à l'X, incidence, prévalence, enthésopathies, parcours de soins

Title: Update on the epidemiological data of rare calcium and phosphorus diseases, in particular X-Linked Hypophosphatemia in adults

Abstract: This thesis focuses on the epidemiology of rare calcium and phosphate diseases in France, in particular X-linked hypophosphatemia (XLH), the leading cause of genetic hypophosphatemic rickets. In France, the rare disease plans has improved the care for rare disease. The main aims were to improve access to care, knowledge of rare diseases and the care pathway. Using data from the Banque Nationale Données Maladies Rares (BNDMR), we estimated the incidence of XLH at 2.1 per 100,000 births and a prevalence of XLH of 1.07 per 100,000 people (IC95% [0.99 - 1.15]). These results are similar to those reported in the literature. We also sought to improve the description of the phenotype of the disease, which leads to impairment of quality of life, by looking at enthesopathies and their risk factors. We retrospectively included a large population of 114 patients with whole-body radiography (EOS®) followed up at the reference centre for rare calcium and phosphorus diseases. The prevalence of enthesopathies was 67%. Factors associated with the presence of enthesopathies were age and dental involvement. In a second study, a subgroup of patients who had 2 radiographs was used to assess structural progression. Age was the factor associated with the development of enthesopathy. Finally, we looked at the care pathway of XLH patients using data from the Entrepôt de Données de Santé (data from the Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP)). Patients seen at the APHP are followed up in a multidisciplinary way in the centres of reference and rarely consult outside these centres.

Keywords: X-linked hypophosphatemia, incidence, prevalence, enthesopathies, care pathways

Remerciements :

Karine, je te remercie pour ta bienveillance, ta patience et ton accompagnement au cours de ces trois années de thèse. Je te remercie d'avoir partagé ton engouement pour les maladies osseuses et notamment les maladies osseuses rares, c'est passionnant. Je te remercie pour ton enseignement au quotidien et espère pouvoir en profiter encore ! Enfin, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée depuis maintenant plusieurs années.

Mes sincères remerciements :

Au Professeur Françoise Debiais, qui me fait l'honneur de rapporter et de juger ce travail de thèse.

Au Professeur Pascal Guggenbuhl, qui me fait l'honneur de rapporter et de juger ce travail de thèse.

Au Professeur Bernard Cortet, qui me fait l'honneur de juger ce travail de thèse.

Au Professeur Martin Biosse Duplan qui me fait l'honneur de juger ce travail de thèse. J'ai apprécié notre collaboration durant ces années, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée.

Au Professeur Christian Roux, pour votre bienveillance et votre temps consacré à l'enseignement des maladies osseuses. J'aurais aimé vous avoir au sein du jury mais par souci d'équité cela n'a pas été possible. Je vous remercie pour votre confiance.

Au Docteur Jacques Fechtenbaum, pour ton aide précieuse dans le travail de cette thèse et tes conseils avisés.

Au Docteur Eugénie Koumakis, pour le partage de tes connaissances et ton aide dans le travail de cette thèse.

A mes amis :

A mes co-chefs en or : Omar, Marion, Roba, Sabrina, Astrid, Sandrine et Sophie. Merci pour cette année passée dans la bienveillance et la bonne ambiance.

A Pauline, de nos premiers pas dans l'internat jusqu'à maintenant, merci pour ton soutien et ta présence.

A Camille, Céline et Victorine pour nos weekends évasion. Une belle amitié est née entre nous.

A Christine, Tan-Mai, Lucie, Luc, Maxime et Philip, merci pour tous les moments passés ensemble, que du bonheur !

A ma famille :

A Anne-Flore et Hugo, merci pour tous ces moments passés en famille, plein de joie, de débats et de rires.

A Eveline, merci pour ta bienveillance et ta présence auprès de Papa.

A Papa, merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Maman, pour nos moments de bonheur passés tous les 5.

Enfin, à Antoine et Martin, mes amours. Ce travail n'aurait été possible sans votre présence à mes côtés. Je vous remercie pour tout le bonheur que vous m'apportez au quotidien.

Sommaire

I. INTRODUCTION	12
A. INCIDENCE ET PREVALENCE DE L’HYPOPHOSPHATEMIE LIEE A L’X	14
1. DONNEES DE LA LITTERATURE	14
2. DONNEES FRANÇAISES D’INCIDENCE ET DE PREVALENCE DU XLH : PUBLICATION EN COURS	15
A. PATIENTS ET METHODES	15
B. RESULTATS	16
C. CONCLUSION	17
B. DIAGNOSTIC D’HYPOPHOSPHATEMIE LIEE A L’X	18
1. FORME FAMILIALE ET DE NOVO	18
A. DONNEES DE LA LITTERATURE	18
B. DONNEES DE LA BNDMR : PUBLICATION EN COURS	18
2. CRITERES BIOLOGIQUES	19
3. DELAI AU DIAGNOSTIC	19
A. DONNEES DE LA LITTERATURE	19
B. DONNEES DE LA BNDMR : PUBLICATION EN COURS	20
4. MODE DE REVELATION A L’AGE ADULTE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS	21
C. PHENOTYPE CLINIQUE DE L’ADULTE	22
1. FRACTURES ET PSEUDOFRACTURES	22
2. LES ENTHESOPATHIES	24
3. ARTHROSE DES MEMBRES INFERIEURS	24
4. DOULEURS MUSCULAIRES	26
5. SANTE DENTAIRE	28
6. OBESITE	29
7. HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE ET SECONDAIRE	30
D. FOCUS SUR LES ENTHESOPATHIES	32
1. QUALITE DE VIE CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE XLH.	34
2. EPIDEMIOLOGIE DES ENTHESOPATHIES	37
A. DONNEES DE LA LITTERATURE : PREVALENCE DES ENTHESOPATHIES	37
B. DONNEES ISSUES DE NOTRE COHORTE : DONNEES PUBLIEES	38
3. PHYSIOPATHOLOGIE DES ENTHESOPATHIES A PARTIR D’UN MODELE MURIN	40
A. PHYSIOPATHOLOGIE DES ENTHESOPATHIES ACHILLEENNES	40
B. PHYSIOPATHOLOGIE DES ENTHESOPATHIES RACHIDIENNES	42
C. HYPOTHESE D’UN STRESS MECANIQUE AU NIVEAU DE L’ENTHESE	43

4.	FACTEURS ASSOCIES AUX ENTHESOPATHIES _____	43
A.	DONNEES DE LA LITTERATURE _____	43
B.	DONNEES ISSUES DE NOTRE COHORTE _____	45
5.	FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES ENTHESOPATHIES RACHIDIENNES _____	46
A.	PATIENTS ET METHODES _____	46
B.	RESULTATS _____	47
C.	CONCLUSION _____	49
E.	PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE XLH _____	49
1.	CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE : LE MODELE FRANÇAIS _____	49
A.	GENERALITES _____	49
B.	REFLET EN VRAI VIE DE L'ACTIVITE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE : PUBLICATION EN COURS _____	50
2.	PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS XLH : CAS DE L'APHP, PUBLICATION EN COURS _____	52
A.	PATIENTS ET METHODES _____	53
B.	RESULTATS _____	54
C.	CONCLUSION _____	58
II.	<u>ARTICLE PUBLIÉ DANS JCEM EN 2021 : PREVALENCE OF ENTHESOPATHIES IN ADULTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA : ANALYSIS OF RISK FACTORS</u>	59
III.	<u>ARTICLE PUBLIÉ DANS JCEM EN 2023 : DEVELOPMENT OF SPINAL ENTHESOPATHIES IN ADULTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA.</u>	84
IV.	<u>DISCUSSION</u>	106
V.	<u>CONCLUSION</u>	112
VI.	<u>REFERENCES</u>	113

Abréviations :

APHP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
BNDMR	Banque Nationale Données Maladies Rares
BPI	Brief Pain Inventory (score d'évaluation de la douleur)
CIM 10	Classification Internationale des Maladies – 10
CRMR	Centre de Référence des Maladies Rares
DES	Dossier de Santé Electronique
DS	Déviatiion Standard
EDS	Entrepôt de données de santé
EQ-5D-5L	Score de qualité de vie
FGF 23	Fibroblast Growth Factor 23
HAQ	Health Assessment Questionnaire (score d'indice fonctionnel)
MOY	Moyenne
OHIP	Oral Health Impact Profile (score de qualité de vie)
OI	Ostéogénèse Imparfaiite
PAL	Phosphatase alcaline
PTH	Parathormone
pQCT	peripheral Quantitative Computed Tomography
RAPID3	Routine Assessment of Patient Index Data
SF-36	Short Form 36 (questionnaire de qualité de vie)
TIO	Tumor Induced Osteomalacia
WOMAC	Western Ontario et McMaster
XLH	Hypophosphatémie liée à l'X
6MWT	Test de marche de 6 minutes

Figures :

Figure 1 : nombre de cas par tranches d'âge aux premiers symptômes (A) et par tranche d'âge au diagnostic (B)

Figure 2 : Fissures corticales fémorales en zone portante : A – Fissure médiale sous trochantérienne gauche, B – Fissure diaphysaire latérale du fémur droit

Figure 3 : Fréquence de l'arthrose selon l'âge chez les patients XLH : clinical trial group : étude de phase 3 d'efficacité et de tolérance du burosumab chez l'adulte, survey group : questionnaire en ligne auxquels les patients XLH ont rapporté leurs données médicales et chirurgicales, survey pain subgroup : sous-groupe de patients ayant répondu au questionnaire en ligne avec un BPI ≥ 4 .

Figure 4 : Radiographie de hanche bilatérale montrant de volumineux ostéophytes de hanche

Figure 5 : Effet de l'hypo et hyperphosphatémie et du FGF 23 sur la fonction musculaire.

Figure 6 : Illustrations de Martin Biosse-Duplan et al. Anomalies dentaires chez les patients XLH : A- sujet sain, B- élargissement des chambres pulpaires (*), diminution de la radio opacité de la dentine et de l'émail chez une patiente XLH de 34 ans, C- les dents 21 et 31 présentent une décoloration à la suite d'un traitement endodontique, dents 32 et 46 absentes chez une patiente de 45 ans, D- perte osseuse modérée généralisée chez la même patiente.

Figure 7 : Valeurs biologiques chez les patients XLH, les patients XLH avant prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primitive et après prise en charge chirurgicale.

Figure 8 : Radiographies EOS® centrées sur le rachis lombaire : A- Ossification fine du ligament vertébral antérieur, B- Ossification grossière du ligament vertébral antérieur, C- Ostéophytes du rachis lombaire.

Figure 9 : Enthésopathies achilléennes et calcanéennes chez un patient âgé de 55 ans

Figure 10 : Radiographie EOS® centrée sur le rachis lombaire d'un patient XLH âgé de 55 ans : a- syndesmophyte fin, b- ostéophyte, c- syndesmophyte grossier

Figure 11 : Variables associées à une altération de la qualité de vie chez les patients XLH.

Figure 12 : Fonction et qualité de vie des patients adultes atteints de XLH.

Figure 13 : Scores selon les différents domaines du questionnaire OHIP chez 35 adultes atteints de XLH, 56 adultes avec une OI modérée (type 1) et 17 adultes avec une OI modérée à sévère (type 3-4).

Figure 14 : Développement des enthésophytes calcanéens chez les souris Hyp (pointes de flèches rouges) et du fascia plantaire (flèches rouges). Aucune ossification de l'enthèse n'a été observée chez les souris WT.

Figure 15 : Altérations morphologiques des vertèbres dorsolombaires Hyp à M12. Chez les souris Hyp, la vertèbre lombaire L2 est plus affectée que la vertèbre thoracique T12, étant à la fois plus courte et plus large que les vertèbres WT L2 (carré rouge).

Figure 16 : Fréquence des enthésopathies selon l'âge chez les patients XLH : clinical trial group : étude de phase 3 d'efficacité et de tolérance du burosumab chez l'adulte, survey group : questionnaire en ligne auxquels les patients XLH ont rapporté leurs données médicales et chirurgicales, survey pain subgroup : sous-groupe de patients ayant répondu au questionnaire en ligne avec un BPI ≥ 4 .

Figure 17 : Pourcentage de patients avec au moins une enthésopathie selon l'âge et la localisation.

Figure 18 : Carte des centres de référence et de compétence en France en 2022 (état des lieux avant la relabellisation 2023).

Figure 19 : Distance entre le lieu de résidence et le centre de suivi chez les enfants

Figure 20 : Distance entre le lieu de résidence et le centre de suivi chez les adultes

Figure 21 : Proposition de prise en charge multidisciplinaire dans le XLH

Tables :

Table 1 : Causes de rachitisme hypophosphatémique

Table 2 : Caractéristiques des patients atteints de XLH inclus dans la BNDMR

Table 3 : Résumé des études d'incidence et de prévalence du XLH dans la littérature

Table 4 : Caractéristiques des patients atteints de XLH selon l'âge au diagnostic

Table 5 : Prévalence des enthésopathies chez les patients XLH

Table 6 : Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints de XLH ayant eu 1 ou 2 examen(s) EOS®.

Table 7 : Spécialistes consultés dans les centres de référence.

Table 8 : Nombre de patients et nombre de consultations dans les CRMR et en dehors des CRMR.

Table 9 : Nombre de patients atteints de XLH ayant consulté au moins un spécialiste (rhumatologue, orthopédiste, odontologue et endocrinologue) et nombre moyen de consultations par an par spécialité.

I. Introduction

L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) est une maladie génétique rare liée à une mutation du gène PHEX situé sur le chromosome X. Le XLH représente environ 80% des cas de rachitisme hypophosphatémique^{1,2}. C'est la première cause de rachitisme hypophosphatémique d'origine génétique. Les autres causes de rachitisme hypophosphatémique sont présentées dans la table 1.

Table 1 : Causes de rachitisme hypophosphatémique

Causes chroniques d'hypophosphatémie
Diminution de l'absorption intestinale de phosphore
Carence en vitamine D
Rachitisme vitamine D dépendant de type 1 et 2
Malabsorption (syndrome du grêle court, malnutrition...)
Défaut de réabsorption du phosphore
Rachitisme FGF23 dépendant/ostéomalacie
Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie
Syndrome de Fanconi
Maladie de Dent
Acidose tubulaire d'origine rénale
Médicaments (ifosfamide, adefovir dipivoxil (lamivudine))

La mutation du gène PHEX entraîne un excès de FGF 23 à l'origine d'une fuite rénale de phosphore et d'une réduction du calcitriol. L'élévation du FGF 23 dans le XLH a été identifiée par Jonsson et al.³ en 2003. Le lien entre le FGF23 et la mutation du gène PHEX reste incompris. Les substrats de transcription du gène PHEX n'ont pas été identifiés, une des hypothèses d'augmentation du FGF 23 est un mécanisme indirect d'inaction de la mutation PHEX pour modifier l'expression et/ou la dégradation du FGF 23⁴.

Le FGF 23 est produit par les ostéocytes et les ostéoblastes. Il a une demi-vie courte. Le FGF 23 est un inhibiteur de la minéralisation osseuse mais les mécanismes physiopathologiques sont encore imparfaitement compris. La surexpression du FGF 23 *in vitro* inhibe la différenciation des ostéoblastes et la minéralisation osseuse et cela indépendamment des effets systémiques sur le métabolisme du phosphate⁵. D'autres études *in vitro* ont montré que le FGF23 inhibait l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse^{6,7}. Dans les ostéoblastes, le FGF 23 régule la sécrétion d'ostéopontine en supprimant indirectement la transcription de la phosphatase alcaline et la production de phosphate dans les cellules ostéoblastiques⁸. Dans les ostéoclastes, le FGF 23 inhibe la différenciation mais stimule légèrement l'activité ostéoclastique⁹.

Les conséquences cliniques apparaissent dès le plus jeune âge. Les manifestations dans l'enfance sont liées au défaut de minéralisation et entraînent un rachitisme, une déformation des membres inférieurs, un retard d'acquisition à la marche, une petite taille, des abcès dentaires¹⁰. A l'âge adulte, les manifestations sont les conséquences des déformations acquises pendant l'enfance et de la persistance de l'ostéomalacie avec la possibilité de pseudofractures ou fissures, de douleurs musculosquelettiques, une arthrose précoce des membres inférieurs, des enthésopathies, des complications dentaires et l'hypoacousie¹¹.

Le traitement conventionnel comprend une supplémentation en phosphate et des dérivés actifs de la vitamine D. La prise en charge des patients XLH chez l'enfant puis chez l'adulte a été considérablement améliorée par le développement d'un anticorps monoclonal anti FGF23 : le burosumab. Le burosumab permet une amélioration des paramètres biologiques, de la croissance, de la fonction physique, une réduction de la douleur et de la sévérité du rachitisme chez les enfants en comparaison au traitement conventionnel^{12,13}.

Chez l'adulte, le traitement permet en plus de la normalisation de la phosphatémie, une amélioration clinique significative (raideur, douleur) et une amélioration de la fonction physique (test de marche de 6 minutes, fonction physique)¹⁴⁻¹⁶.

Cette thèse s'intéresse à l'épidémiologie de l'hypophosphatémie liée à l'X en France. Elle s'articule en trois axes :

1/ L'étude de l'incidence et de la prévalence des patients atteints d'XLH en France. Ces données ne sont pas connues en France, elles n'ont été évaluées que dans quelques pays seulement.

2/ Nous avons également cherché à améliorer la description du phénotype rhumatologique de la maladie, à l'origine d'une altération de la qualité de vie en nous intéressant aux enthésopathies : description, étude d'une corrélation génotype-phénotype, lien avec le phénotype bucco-dentaire et les facteurs associés à la présence et au développement des enthésopathies rachidiennes. Nous avons construit une cohorte rétrospective de patients XLH suivis dans le centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore.

3/ Enfin, nous nous sommes intéressés au parcours de soins des patients XLH à partir des données de l'Entrepôt de Données de Santé (données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris).

A. Incidence et prévalence de l'hypophosphatémie liée à l'X

1. Données de la littérature

La première étude d'incidence et de prévalence du rachitisme hypophosphatémique a été réalisée au Danemark en 2009¹⁷. Les patients âgés de moins de 15 ans avec un diagnostic de rachitisme carenciel et de rachitisme hypophosphatémique fait entre 1985 et 2005 ont été identifiés. Les diagnostics ont été retenus à partir de données cliniques et biologiques comme une hypophosphatémie, des phosphatases alcalines (PAL) augmentées, un taux de normal de calcium et PTH, une résistance au traitement par vitamine D et des signes cliniques tels que la déformation des membres inférieurs, des douleurs articulaires et musculaires des membres inférieurs pour le rachitisme hypophosphatémique. Seize cas de rachitisme hypophosphatémique ont été retrouvés. L'incidence moyenne estimée de rachitisme hypophosphatémique était de 3,9 cas par an pour 100 000 personnes. La prévalence était de 4,8 cas pour 100 000 personnes.

Une étude plus récente s'est intéressée à la prévalence du XLH au Royaume Uni entre 1995 et 2016¹⁸. L'étude a été réalisée à partir d'une base de données britanniques couvrant 7% de la population. Un

algorithme a été développé par 2 experts pour grader les cas : « hautement probable », « probable », « possible », « incertain », « impossible à déterminer », en utilisant : 1/ Identification de terme pour d'autre diagnostic qui pourrait mimer un XLH comme la dysplasie fibreuse ; 2/ Tests biologiques comme l'hypophosphatémie, des PAL normales ou augmentées, PTH normales ou augmentées ; 3/ Prescription de dérivés actifs de la vitamine D et phosphore pendant plus de 12 mois.

122 patients ont ainsi été identifiés : 27 avec un diagnostic « hautement probable », 37 « probable » et 58 « possible ». La prévalence était de 3,1 (95% CI: 1,5 – 6,7) par million entre 1995 et 1999 et augmentait à 14 (95% CI: 10,8 – 18,1) par million entre 2012 et 2016. La prévalence chez les enfants était de 17,0 [95% CI: 9,7 – 29,6] et chez les adultes de 13,3 [95% CI: 9,9 – 17,9] par million entre 2012 et 2016.

Deux autres études ont étudié la prévalence du XLH : une étude en Norvège où la prévalence chez les enfants a été estimée à 1 sur 60 000, ce qui est similaire à celle retrouvée au Royaume Uni mais moins qu'au Danemark¹⁹. Au Japon, la prévalence estimée était de 1 sur 20 000²⁰.

2. Données françaises d'incidence et de prévalence du XLH : publication en cours

a. Patients et méthodes

Il n'y a pas à ce jour de données épidémiologiques d'incidence et de prévalence publiées du XLH en France. Nous avons mené cette étude à partir des données de la *Banque Nationale Données Maladies Rares* (BNDMR). Il s'agit d'une base de données française créée en 2014, grâce au plan national maladies rares sous l'égide du ministère de la Santé. Les données des patients atteints d'une maladie rare étaient précédemment collectées dans une autre base depuis 2004 (CEMARA) et ont été implémentées dans la BNDMR.

Pour inclure un patient, un set de données minimal doit être complété et le diagnostic doit être renseigné par le code ORPHANET (« ORPHAcodes »). Depuis 2021, l'identification de la file active et l'activité (consultations, hospitalisations,...) n'est plus déclarative mais est basée sur ce qui est saisi dans la BNDMR, ce qui a conduit à une large inclusion des patients dans la BNDMR.

Pour la population d'intérêt, nous avons extrait les données des patients avec l'ORPHAcode MR487 pour « rachitisme hypophosphatémique » et MR 89936 pour « hypophosphatémie liée à l'X ». Le statut du diagnostic devait être confirmé ou probable. Les variables d'intérêt extraites étaient l'âge, l'âge au diagnostic, l'âge aux premiers symptômes, l'histoire familiale. Les adultes étaient définis par un âge > 18 ans à la date d'extraction.

b. Résultats

Nous avons identifié 729 patients (62,3%, N=454 femmes) avec un diagnostic probable ou confirmé de XLH ; 446 adultes (61,2%) et 283 enfants (38,8%). Les principales caractéristiques des patients inclus sont présentées dans la table 2.

Table 2 : Caractéristiques des patients atteints de XLH inclus dans la BNDMR

VARIABLES	XLH
Caractéristiques cliniques	
Patients (n)	729
Enfants (n) (%)	283 (38,8)
Adultes (n) (%)	446 (61,2)
Age (an), moy (DS)	25,9 (13,2)
Sexe (n) (%)	
Féminin	454 (62,3)
Masculin	275 (37,7)
Histoire familiale	
Histoire familiale de XLH (n) (%)	307 (42,1)
Forme <i>de novo</i> de XLH (n) (%)	212 (28,4)
Missing data (n) (%)	210 (28,8)

Entre 2006 et 2021, l'incidence estimée était de 16,8 cas par an (95% CI [10 ; 27] soit 2,1 cas pour 100 000 naissances. L'incidence apparait stable sur les 16 ans.

La prévalence estimée chez les enfants était de 1,96 pour 100 000 personnes 95% CI [1,75 – 2,21] et de 0,83 pour 100 000 personnes 95% CI [0,75 – 0,91] chez les adultes.

c. Conclusion

Cette étude montre une prévalence de 1,07 pour 100 000 personnes (95% CI [0,99 – 1,15]) et une incidence à la naissance de 2,1 cas pour 100 000 naissances. Il s'agit de la première estimation de l'incidence et de la prévalence des patients XLH en France. Ces chiffres sont concordants avec ceux de la littérature (table 3).

Table 3 : Résumé des études d'incidence et de prévalence du XLH dans la littérature

Région étudiée	Incidence / an / 100 000 personnes	Prévalence (IC 95%) / 100 000 personnes
Danemark ¹⁷	3,9	4,8 (0 – 14,9)
Royaume Uni ¹⁸		1,4 (1,08 – 1,81)
Japon ²⁰	5	
France (non publié)	2,1	1,96 (1,75 – 2,21) chez les enfants 0,83 (0,75 – 0,91) chez les adultes
Norvège ¹⁹		1,67
Australie et Nouvelle-Zélande ²¹		A : 1,33 (1,04 – 1,66) NZ : 1,60 (0,97 – 2,58)

B. Diagnostic d'hypophosphatémie liée à l'X

1. Forme familiale et de novo

a. Données de la littérature

La transmission du gène PHEX se fait selon un mode autosomique dominant²². Un parent atteint a donc un risque sur deux de le transmettre à son enfant. Un homme atteint transmet uniquement la mutation à ses filles. La mère porteuse de la mutation PHEX a autant de chance de transmettre à chacun des sexes. Il est important d'informer les parents sur la transmission pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoce. Les nouveaux nés peuvent bénéficier d'un dosage de la phosphatémie, des phosphatases alcalines, de la créatinine et du phosphore urinaire après la naissance¹⁰.

Chez les patients avec un rachitisme hypophosphatémique et sans antécédent familial d'XLH, la mutation PHEX était retrouvée dans plus de deux-tiers des cas^{1,2}. Pour les formes de novo, il s'agit d'une PHEX mutation *de novo*. Pour ces patients, les délais au diagnostic sont augmentés et l'errance diagnostique peut être de plusieurs années.

Environ 85-90% des cas familiaux de rachitisme hypophosphatémique sont associés à une mutation du gène PHEX^{1,2,23}.

Un tiers des patients avec un diagnostic de rachitisme hypophosphatémique ont une mutation PHEX retrouvée. Lambert et al. rapportent un délai au diagnostic allant de 9 mois à 13,1 ans (moyenne, $3,9 \pm 3,1$ ans)²⁴.

b. Données de la BNDMR : publication en cours

A partir des données de la BNDMR, nous avons pu étudier les formes de novo et les formes familiales de XLH. L'histoire familiale était une variable du set de données minimales et pouvait être classée comme « sporadique » ou « familial ». Nous avons retrouvé 307 patients (42,1%) avec une forme familiale et 212 patients (28,4%) avec une forme sporadique. Les données étaient manquantes pour 210 patients (28,8%). Le délai médian au diagnostic entre la forme familiale et de novo était de 0 (IQR 0;12) mois et de 6 (IQR 0;28) mois respectivement.

2. Critères biologiques

Toute déformation des membres inférieurs devrait s'accompagner d'un bilan radiographique et d'un bilan biologique.

Les anomalies du bilan biologiques classiquement retrouvées sont¹⁰ :

- Une phosphatémie en dessous des normes pour l'âge contrôlée à plusieurs reprises associée à une fuite rénale de phosphate calculée à partir du TmP/GFR²⁵.
- Des phosphatases alcalines au-dessus des normes pour l'âge
- L'hormone parathyroïdienne (PTH) peut être normale ou au-dessus des normes, une insuffisance en vitamine D et/ou des apports faibles en calcium devront être recherchés devant une élévation de la PTH.
- Calcémie normale et faible excrétion urinaire du calcium.
- Exclusion des autres causes de fuite proximale ou distale du phosphore.

3. Délai au diagnostic

a. Données de la littérature

Une large étude s'est intéressée à la qualité de vie des patients XLH et a regroupé 322 patients²⁶. Ces patients ont été recrutés à partir du réseau « XLH Network » et des cliniciens ayant une expérience et un intérêt pour la recherche sur le XLH. Les cliniciens ont été identifiés à partir de leurs implications dans les essais thérapeutiques sur le burosumab (nouveau traitement dans le XLH). Les données cliniques ont été recueillies à partir d'un questionnaire en ligne : 232 adultes et 90 enfants (questionnaires remplis par les parents des enfants). Il est noté que les diagnostics de XLH n'ont pas été vérifiés dans les dossiers médicaux. La moyenne d'âge aux premiers symptômes était de 1,3 (1,9DS) chez les enfants et de 3,2 (7,2DS) ans chez les adultes. L'âge moyen au diagnostic était de 2 (2,2DS) et de 9,3 (13,5DS) ans chez les enfants et adultes respectivement.

b. Données de la BNDMR : publication en cours

Les données de la BNDMR apportent deux données :

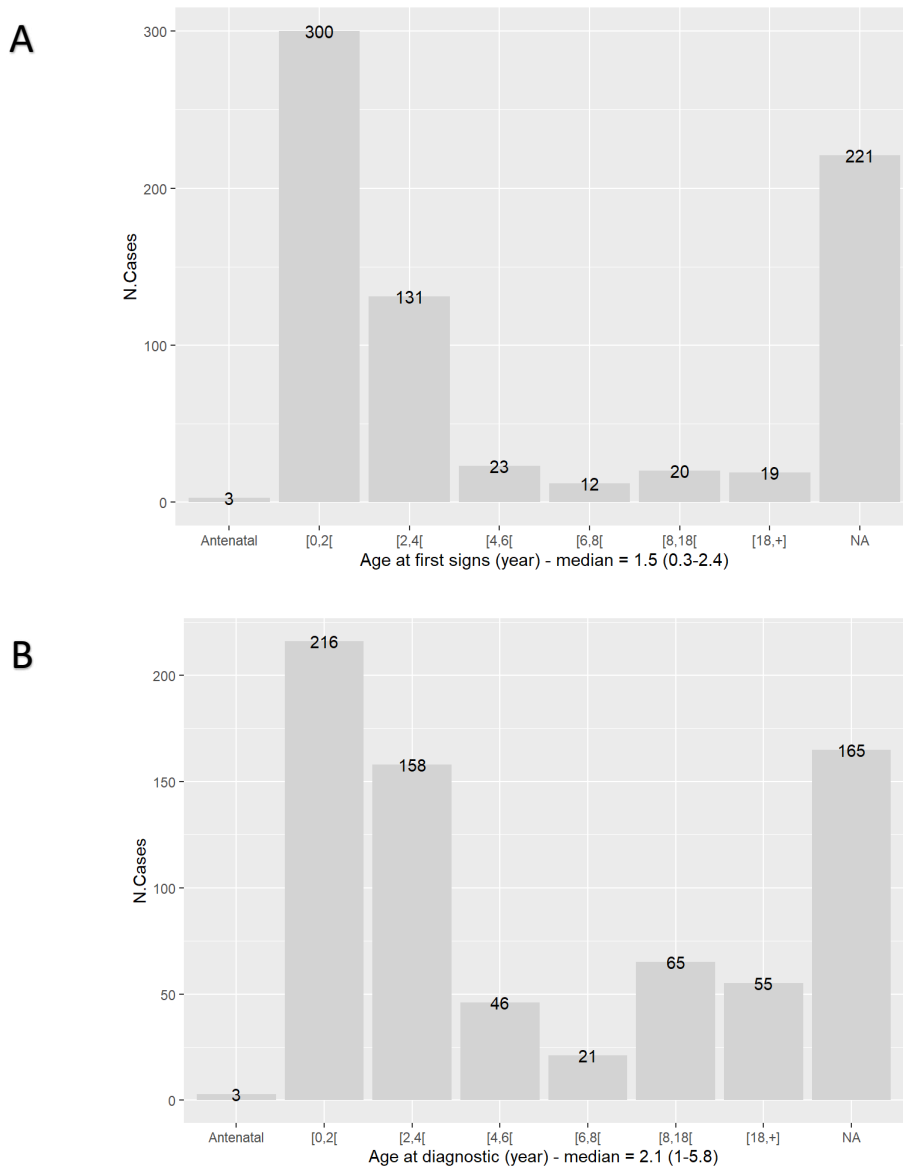
- Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 0 (IQR 0-12) mois pour un diagnostic posé chez l'enfant et de 240 mois (IQR 10-351) pour un diagnostic posé à l'âge adulte (table 4).
- Le diagnostic était posé à l'âge adulte dans 9.8% des cas (N=55) (figure 1). Nous allons voir dans le paragraphe ci-dessous quels peuvent être les modes de révélation à l'âge adulte.

Cinquante-neuf pourcent des patients présentaient des signes de la maladie avant 2 ans mais seulement 38% d'entre eux avaient un diagnostic posé avant l'âge de 2 ans. Quant aux adultes, 3,8% d'entre eux ont présenté des signes après l'âge de 18 ans et le diagnostic a été posé à l'âge adulte chez 9,8% d'entre eux.

Table 4 : Caractéristiques des patients atteints de XLH selon l'âge au diagnostic

	Diagnostic chez l'enfant (N=509)	Diagnostic à l'âge adulte (N=55)
Age des premiers signes, an (médiane, IQR)	1,4 [0,3 ; 2,0]	17,0 [2,8 ; 31,2]
Age au diagnostic, an (médiane, IQR)	2 [1 ; 4]	34 [30 ; 42]
Délai au diagnostic, mois (médiane, IQR)	0 [0 ; 12]	240 [10 ; 351]
Statut du diagnostic		
Confirmé (n,%)	505 (99%)	52 (95%)
Probable (n,%)	4 (1%)	3 (5%)
Histoire familiale		
Forme familial (n,%)	242 (66%)	29 (64%)
Forme de novo (n,%)	122 (34%)	16 (36%)
Données non connues (n,%)	145	10

Figure 1 : nombre de cas par tranches d'âge aux premiers symptômes (A) et par tranche d'âge au diagnostic (B)



4. Mode de révélation à l'âge adulte et diagnostic différentiels

Le phénotype du XLH à l'âge adulte peut se présenter sous différentes formes. La présence d'enthésopathies au rachis a pu faire poser des diagnostics différentiels avant de retenir le diagnostic d'hypophosphatémie liée à l'X. Des cas dans la littérature rapportent des diagnostics de spondylarthrite axiale posés devant des enthésopathies rachidiennes et une atteinte des sacro iliaques et traités par anti TNF-alpha sans efficacité²⁷⁻²⁹. La présence d'enthèses au rachis a également fait poser parfois le

diagnostic d'hyperostose vertébrale. Des enthésopathies rachidiennes et périphériques sont également rapportés dans l'hypophosphatasie³⁰. La fluorose peut également mimer une hypophosphatémie liée à l'X³¹.

C. Phénotype clinique de l'adulte

1. Fractures et pseudofractures

Les manifestations cliniques du patient adulte ont été moins décrites dans la littérature que chez les enfants^{11,32,33}. L'ostéomalacie est responsable de douleurs osseuses et peut se compliquer de fractures de fatigue dans les zones portantes³⁴ (figure 2). La prévalence des pseudofractures chez les patients XLH est estimée entre 20 et 45% selon les études dans la littérature^{26,33,35-37}. Dans notre cohorte de patients XLH, l'antécédent de fissures osseuses était retrouvé chez 31,2% des patients. Une évaluation radiographique des patients adultes XLH a montré des fissures de fatigue fémorales dans 36% des cas³⁵. Cliniquement, les patients rapportent une douleur aiguë et soudaine mécanique, survenant le plus souvent spontanément, mais parfois à la suite d'un exercice physique répétitif inhabituel, tel qu'une longue marche ou un traumatisme à faible énergie. La douleur augmente avec la mise en charge et la marche. Les radiographies de la zone douloureuse montrent une rupture corticale incomplète associée à une réaction périostée (figure 2), localisée plus fréquemment sur la corticale latérale du fémur ; à noter que les fractures récentes ou spécifiques peuvent ne pas être visible sur les radiographies. Dans ce cas, une imagerie par résonance magnétique ou une scintigraphie osseuse peut être réalisée, révélant un hypersignal T2 ou hyperfixation de la zone de la fissure.

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie double à rayons X (DXA) n'est pas utile pour le diagnostic du XLH ou pour évaluer la minéralisation osseuse, car la densité tend à être normale ou élevée chez la plupart de ces patients^{33,38-43}. Dans une étude transversale, Neto et al. ont évalué la DMO par DXA (DMO aréolaire [aBMD]) et par tomographie quantitative périphérique à haute résolution (HR-pQCT) (DMO volumétrique [vBMD] et paramètres de microarchitecture) chez 13 enfants et 24 adultes atteints de XLH par rapport à 37 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe⁴¹. Les adultes atteints de XLH présentaient une aBMD lombaire moyenne plus élevée que les témoins et une

aBMD moyenne du col du fémur, de la hanche totale, du radius distal total et du corps total similaire à celle des témoins. Ces résultats contrastent avec la vBMD plus faible observée au niveau du tibia chez les enfants et les adultes atteints de XLH, probablement en raison d'une diminution de la DMO trabéculaire. De plus, les patients adultes atteints de XLH traités par du phosphore par voie orale et des dérivés actifs de la vitamine D avaient un vBMD cortical plus élevé au niveau du tibia que les patients non traités, ce qui suggère que le traitement conventionnel a un effet positif sur la minéralisation osseuse, en particulier au niveau du cortex osseux⁴¹.

Figure 2 : Fissures corticales fémorales en zone portante : A – Fissure médiale sous trochantérienne gauche, B – Fissure diaphysaire latérale du fémur droit



2. Les enthésopathies

Les patients XLH présentent des ossifications des tendons, des zones d'insertion des ligaments et de la capsule articulaire qui se développent progressivement à l'âge adulte. Nous allons détailler ce sujet dans un chapitre à part entière. Une large partie de mon travail de thèse a consisté à évaluer la prévalence des enthésopathies et à identifier des facteurs associés à l'apparition de ces enthésopathies chez les patients atteints d'XLH.

3. Arthrose des membres inférieurs

L'arthrose des membres inférieurs est fréquente dans le XLH et se manifeste à un âge jeune, avant 40 ans et augmente avec l'âge (figure 3). Avant l'âge de 40 ans, 25 % des patients avaient de l'arthrose dans au moins une articulation (hanche, genou ou cheville) et cette proportion passait à 60 % après 40 ans³³. Dans notre cohorte de patients XLH symptomatiques (âge moyen 42,2 ans), l'arthrose de la hanche était présente chez 84,2% des patients et les ostéophytes de hanche étaient observés chez 78,1% d'entre eux³⁶. L'arthrose est également décrite aux membres supérieurs (épaules, coudes, mains)⁴⁴. La physiopathologie de l'arthrose est probablement multifactorielle incluant l'altération de la minéralisation osseuse secondaire à l'ostéomalacie, et les conséquences mécaniques des déformations des membres inférieurs acquises au cours de la croissance, aggravées par le surpoids/obésité, fréquent dans cette maladie³⁴. L'arthrose est responsable d'une réduction progressive du périmètre de marche, de douleurs à la marche et à la montée et descente des escaliers, de raideurs et de gonflements articulaires. Les conséquences sont une diminution de l'activité physique et d'une altération de la réalisation des activités de la vie quotidienne^{35,44}. Cliniquement, la mobilité des articulations est limitée et/ou douloureuse. Lors des poussées aiguës, un gonflement et des signes d'inflammation locaux peuvent être observés. Les signes radiographiques de l'arthrose comprennent la formation d'ostéophytes, le rétrécissement de l'espace articulaire et la sclérose sous-chondrale³⁴, mais les ostéophytes sont importants, en particulier au niveau de la hanche (figure 4).

Figure 3 : Fréquence de l'arthrose selon l'âge chez les patients atteints de XLH : clinical trial group : étude de phase 3 d'efficacité et de tolérance du burosumab chez l'adulte, survey group : questionnaire en ligne auxquels les patients atteints de XLH ont rapporté leurs données médicales et chirurgicales, survey pain subgroup : sous-groupe de patients ayant répondu au questionnaire en ligne avec un BPI \geq 4.

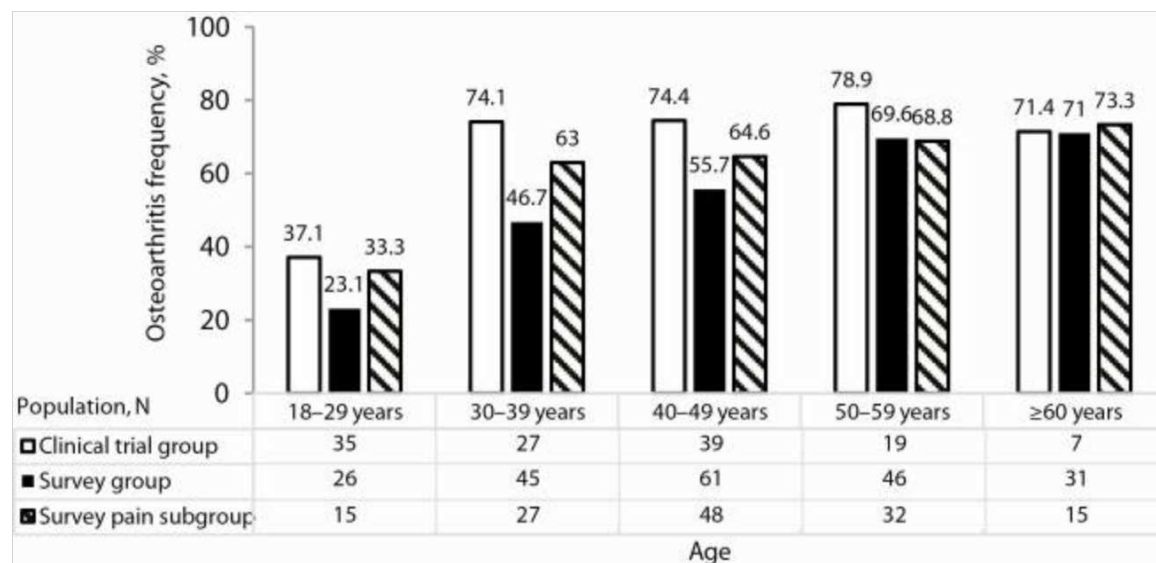


Figure 4 : Radiographie de hanche bilatérale montrant de volumineux ostéophytes de hanche



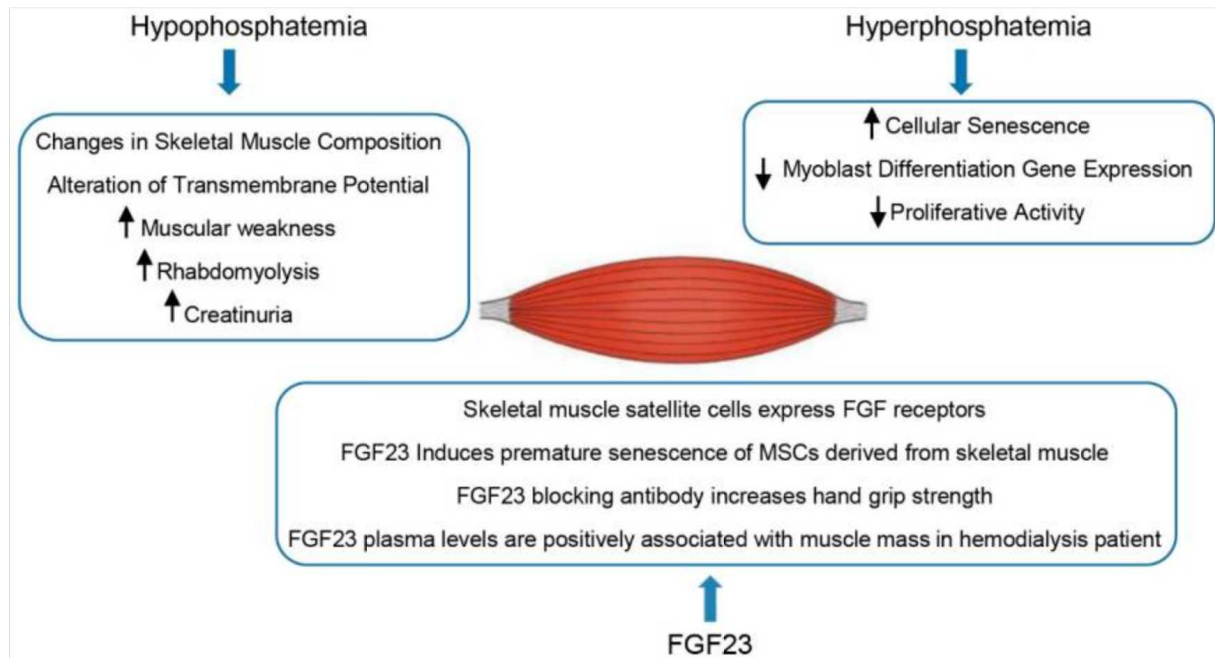
4. Douleurs musculaires

Le phosphate joue un rôle essentiel dans la fonction musculaire. Il constitue un substrat majeur pour le muscle squelettique ou il est stocké sous la forme de phosphore organique. Il permet en se liant à l'adénosine diphosphate (ADP) de former l'adénosine triphosphate (ATP) indispensable au fonctionnement musculaire⁴⁵.

La faiblesse musculaire est un signe majeur d'ostéomalacie. Une faible concentration de phosphate dans le sang peut entraîner une diminution de la synthèse de l'ATP dans les muscles. Chez les souris souffrant d'hypophosphatémie induite par l'alimentation, les taux basaux et stimulés par l'insuline du flux synthétique d'ATP musculaire (vATP) sont inférieurs de 50 % à ceux des souris témoins. Il est intéressant de noter que les taux de vATP se normalisent après le rétablissement de concentrations

plasmatiques normales de phosphore⁴⁶. Les effets de l'hypo et l'hyperphosphatémie et du FGF 23 sur la fonction musculaire sont présentés dans la figure 5⁴⁷.

Figure 5 : Effet de l'hypo et hyperphosphatémie et du FGF 23 sur la fonction musculaire



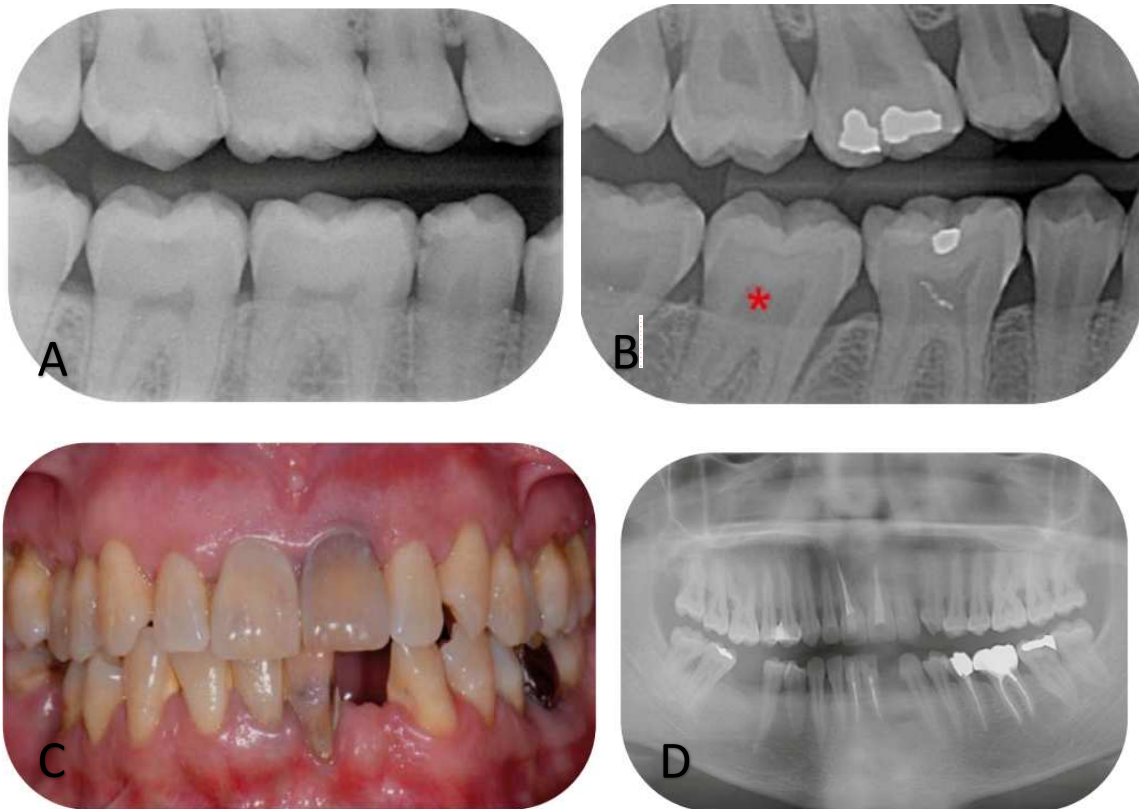
La densité, la fonction, la puissance et la force musculaires sont altérées dans le XLH. Dans une étude menée auprès de 34 patients atteints de XLH (âgés de 6 à 60 ans), la fonction musculaire a été évaluée par pQCT et mécanographie de saut (permet de mesurer la hauteur de saut, la vitesse de saut, la puissance et la force relative de saut) et comparée à des témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe. Les patients atteints de XLH présentaient une densité et un volume musculaires plus faibles, évalués par pQCT. La fonction musculaire était significativement altérée, 14 des patients atteints de XLH étant incapables d'effectuer au moins un des tests de mécanographie de saut, et l'évaluation globale par mécanographie de saut était plus faible chez les patients atteints de XLH que chez les témoins, même après ajustement pour les déformations des membres inférieurs. En outre, les chercheurs n'ont pas réussi à détecter une quelconque influence du traitement conventionnel que les patients avaient reçu sur les résultats musculaires^{48,49}. Ces résultats ont été confirmés par Orlando et al. chez 26 patients atteints de

XLH. La puissance relative au saut et le test de marche de 6 minutes étaient significativement altérés chez les patients XLH comparativement aux normes (54,4% et 38,6% plus basse respectivement)⁵⁰.

5. Santé dentaire

Les substrats de la mutation PHEX sont également exprimés, en plus des ostéocytes et des ostéoblastes, dans les odontoblastes et les cémentoblastes. Les lésions dentaires observées sont une dentine hypominéralisée et hypoplastique associée à des chambres pulpaire élargies et de microfissures de l'émail^{51,52} (figure 6). Elles se manifestent cliniquement par des infections spontanée d'origine endodontiques (surtout chez les enfants) et des parodontites (chez les adultes)^{53,54}. Les abcès dentaires sont très fréquents, principalement chez les enfants, et touchent jusqu'à 70% d'entre eux^{55,56}. L'absence de prise en charge des infections dentaires augmente le risque de perte de dents et une altération de la qualité de vie⁵⁷. Le traitement conventionnel améliore la formation et la minéralisation pendant la formation de la dent⁵⁸. Chez l'adulte, le traitement conventionnel était associé à une diminution des complications dentaires⁵⁹. Concernant le traitement par burosumab, la prise du traitement pendant 3 ans ne permettait pas d'améliorer les anomalies radiographiques dentaires chez les enfants (chambres pulpaire élargies). Une étude a montré une tendance à la diminution du nombre d'abcès chez les enfants XLH⁶⁰. Il n'y a pas de données publiées sur l'efficacité du burosumab sur les anomalies bucco-dentaires chez l'adulte.

Figure 6 : Illustrations de Martin Biosse Duplan et al. Anomalies dentaires chez les patients XLH : A- sujet sain, B- élargissement des chambres pulpaires (*), diminution de la radio opacité de la dentine et de l'émail chez une patiente XLH de 34 ans, C- les dents 21 et 31 présentent une décoloration à la suite d'un traitement endodontique, dents 32 et 46 absentes chez une patiente de 45 ans, D- perte osseuse modérée généralisée chez la même patiente.



6. Obésité

L'obésité est un problème dans le XLH. Très peu de données sont disponibles dans la littérature. Un article incluant des enfants a récemment été publié⁶¹. Les auteurs ont inclus 172 patients atteints de XLH âgés de 5 à 20 ans. Les patients ont été classés par catégories d'âge, âge moyen de 5,3, 8,2, 11,3 et 15,9 ans pour les groupes 1, 2, 3, 4 respectivement. Près d'un tiers d'entre eux sont en surpoids quel que soit la catégorie d'âge (29,4, 28,4, 27,5 et 36,7% pour les groupes 1, 2, 3, 4 respectivement). Les facteurs associés au surpoids et à l'obésité étaient une durée plus longue du traitement et une forme *de novo* de la maladie.

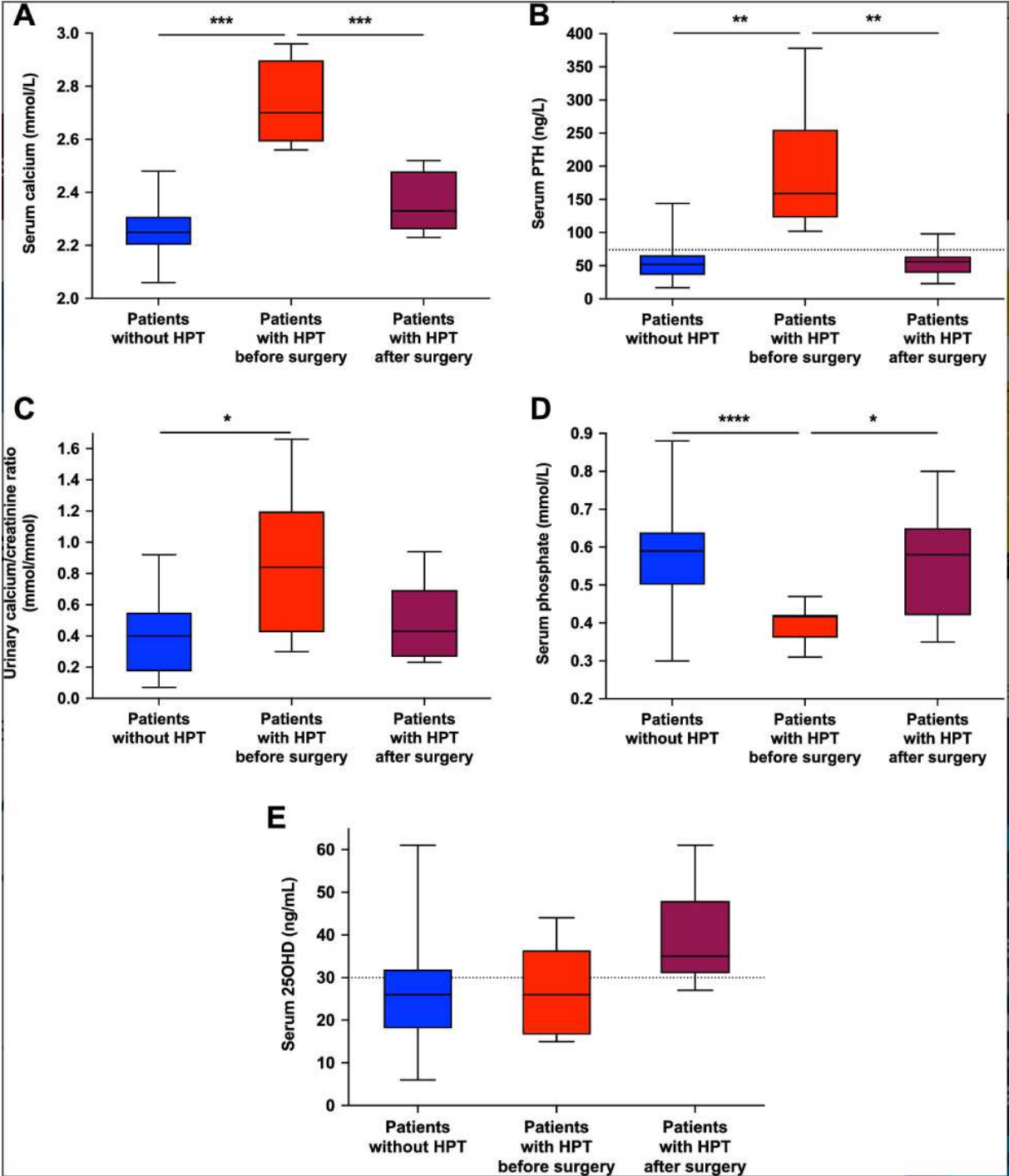
Chez les adultes, il n'y a pas de données de prévalence de l'obésité publiées dans la littérature. Lecoq et al. rapportent dans un abstract un taux de surpoids et obésité encore plus élevé chez les adultes avec 35 patients en surpoids (35,5%) et 22 patients obèses (20,5%) dans une cohorte de 113 patients atteints de XLH. Deux études ont étudié les facteurs associées à cette obésité, Méaux et al. ont décrit un profil inflammatoire (expression de 8 marqueurs inflammatoires) chez les patients atteints de XLH pouvant entraîner des complications extra squelettiques⁶². Une autre récente étude s'est intéressée aux taux de FGF21, un FGF endocrine impliqué dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique⁶³. Le FGF21 n'expliquait pas l'obésité ou le surpoids chez les patients atteints de XLH.

7. Hyperparathyroïdie primitive et secondaire

L'hyperparathyroïdie est une des complications endocriniennes les plus fréquentes dans le XLH^{64,65}. Elle peut être secondaire ou primitive/tertiaire. L'hyperparathyroïdie secondaire se définit par une calcémie normale et une PTH augmentée alors que l'hyperparathyroïdie primitive se définit par une hypercalcémie et une PTH augmentée. Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris. La supplémentation insuffisante en calcitriol associée à la prise orale de phosphore entraînant des doses supra physiologiques de phosphore favoriseraient la stimulation de la PTH⁶⁶⁻⁶⁸. Néanmoins l'hyperparathyroïdie primitive ou secondaire a été décrite chez les patients n'ayant jamais reçu le traitement conventionnel^{19,69,70}. Le principal facteur associé au développement de l'hyperparathyroïdie semble être un taux bas de calcitriol induit par un excès de FGF23. Le calcitriol inhibe les cellules parathyroïdiennes⁷¹. Lecoq et al. ont estimé la prévalence de l'hyperparathyroïdie primitive et secondaire à 25%. Parmi eux, 10% avait une hyperparathyroïdie primitive.

Après prise en charge chirurgicale, les paramètres biologiques se normalisaient (figure 7). Il est intéressant de noter que l'hypophosphatémie s'aggrave avec l'hyperparathyroïdie primitive et se corrige en partie par le traitement chirurgical pour revenir aux normes des patients atteints de XLH sans hyperparathyroïdie primitive.

Figure 7 : Valeurs biologiques chez les patients atteints de XLH, les patients atteints de XLH avant prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primitive et après prise en charge chirurgicale.



D. Focus sur les enthésopathies

Les enthésopathies ont été décrites dans la littérature pour la première fois en 1985 par Polisson et al.⁷². En 1989, Hardy et al. ne retrouvaient pas d'enthésopathie chez les enfants en revanche les jeunes adultes et plus âgés présentaient tous des enthésopathies (N=38 patients XLH non traités)³⁴. Depuis les enthésopathies ont été décrites au rachis, aux articulations périphériques et à l'insertion des tendons comme le tendon d'Achille et l'aponévrose plantaire (figure 8 et figure 9). Nous avons cherché à mieux décrire le phénotype rhumatologique des patients XLH, nous sommes intéressés aux enthésopathies car elles sont associées à des douleurs chroniques et une altération de la qualité de vie³⁵. Nous avons voulu étudier les facteurs associés à la présence et au développement des enthésopathies rachidiennes, la corrélation génotype-phénotype ou un lien avec le phénotype bucco-dentaire. De plus, la description des enthésopathies dans la littérature n'est pas claire : il existe une confusion entre ostéophytes, calcifications et enthésophytes. Une enthésopathie était définie comme une ossification verticale à partir de l'enthèse. L'enthésopathie peut être fine (comme un syndesmophyte) ou grossière. Un ostéophyte était défini comme une ossification horizontale à partir de l'articulation entre 2 vertèbres (figure 8). La figure 10 illustre bien la complexité des lésions rachidiennes des patients XLH. Il y a par ailleurs peu de données sur les facteurs de risque de développer des enthésopathies et les facteurs associés à la progression des enthésopathies.

Figure 8 : Radiographies EOS® centrées sur le rachis lombaire : A- Ossification fine du ligament vertébral antérieur, B- Ossification grossière du ligament vertébral antérieur, C- Ostéophytes du rachis lombaire.

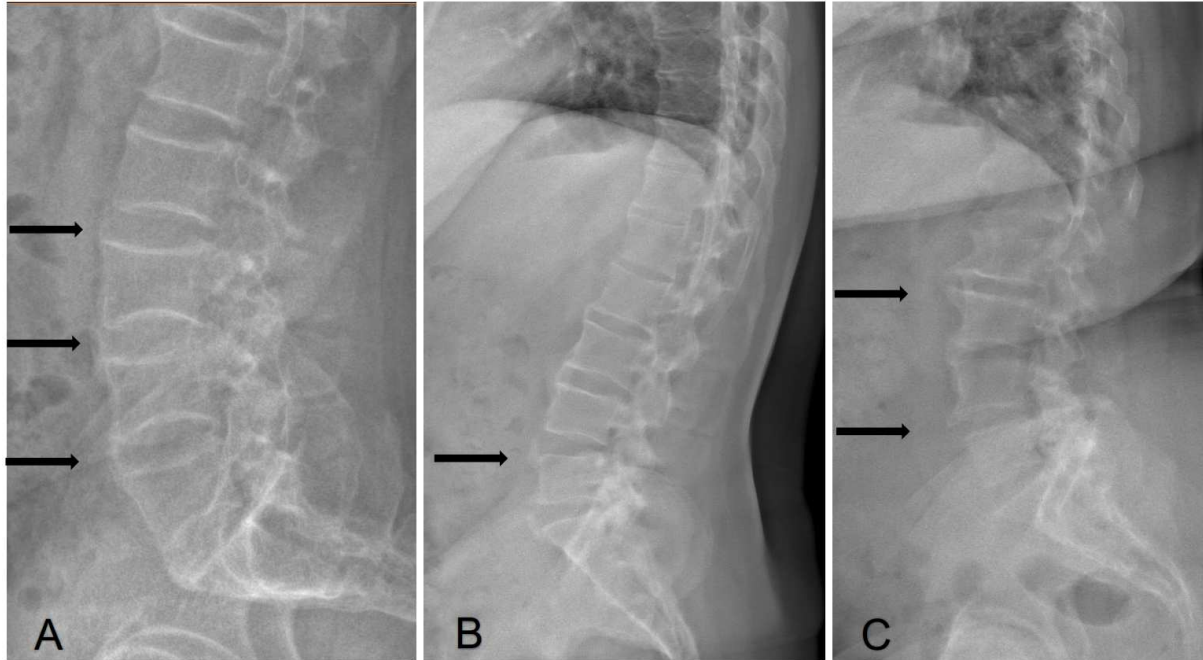
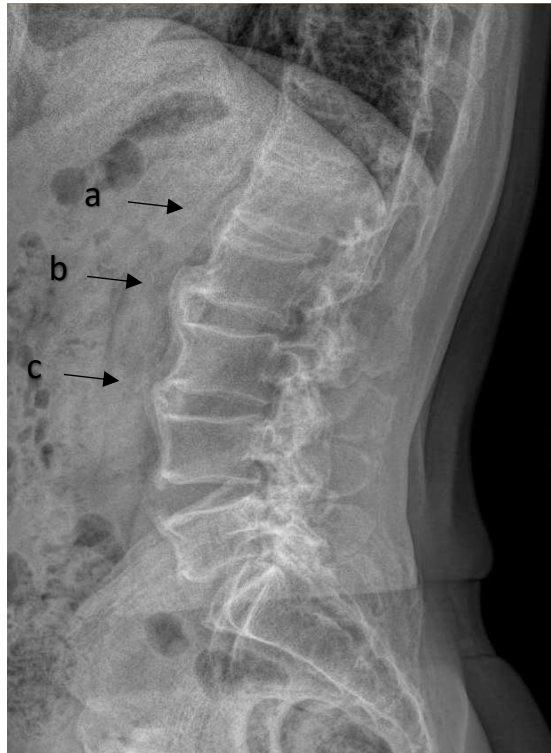


Figure 9 : Enthésopathies achilléennes et calcanéennes chez un patient âgé de 55 ans



Figure 10 : Radiographie EOS® centrée sur le rachis lombaire d'un patient XLH âgé de 55 ans : a- syndesmophyte fin, b- ostéophyte, c- syndesmophyte grossier



1. Qualité de vie chez les patients adultes atteints de XLH.

La qualité de vie des patients XLH est altérée, cela a été confirmé dans plusieurs études^{26,73,74}. L'altération de la qualité de vie (mesurée par le HAQ, le SF36 et le RAPID3) est plus sévère chez les patients XLH que dans la spondylarthrite ankylosante³⁵.

Che et al. ont montré que les lésions structurales et notamment les enthésopathies étaient les paramètres associés à une altération de la qualité de vie mesurée par le HAQ et le RAPID3 ($p < 0.05$) pour les enthésopathies OR=4.45 (1.09-18.29), $P=0.038$) (figure 11).

Figure 11 : Variables associées à une altération de la qualité de vie chez les patients XLH.

Assessment of an altered quality of life	Variables significantly associated	Odds ratio	P value
HAQ > 0.5	Age	1.06 (1.00–1.12)	0.036
	Dental defects	7.00 (1.19–41.36)	0.032
	Structural lesions	6.75 (1.19–38.40)	0.031
RAPID3 > 6	Age	1.07 (1.00–1.14)	0.048
	Female gender	5.60 (1.40–22.36)	0.015
	Dental defects	13.57 (1.34–137.45)	0.027
	Structural lesions	6.43 (1.37–30.11)	0.018
	Enthesopathies	4.45 (1.09–18.29)	0.038
SF36-PCS < 42.71	Female gender	4.03 (1.08–15.09)	0.038
SF36-MCS < 57.71	Vitamin D treatment	0.26 (0.07–0.98)	0.047
	Phosphate supplements treatment	0.14 (0.03–0.57)	0.007
Composite criterion ^a	Age	1.11 (1.01–1.22)	0.031
	Female gender	5.67 (1.15–27.94)	0.033
	Musculoskeletal fatigue	8.25 (1.23–55.57)	0.030
	Enthesopathies	7.50 (1.32–42.50)	0.023

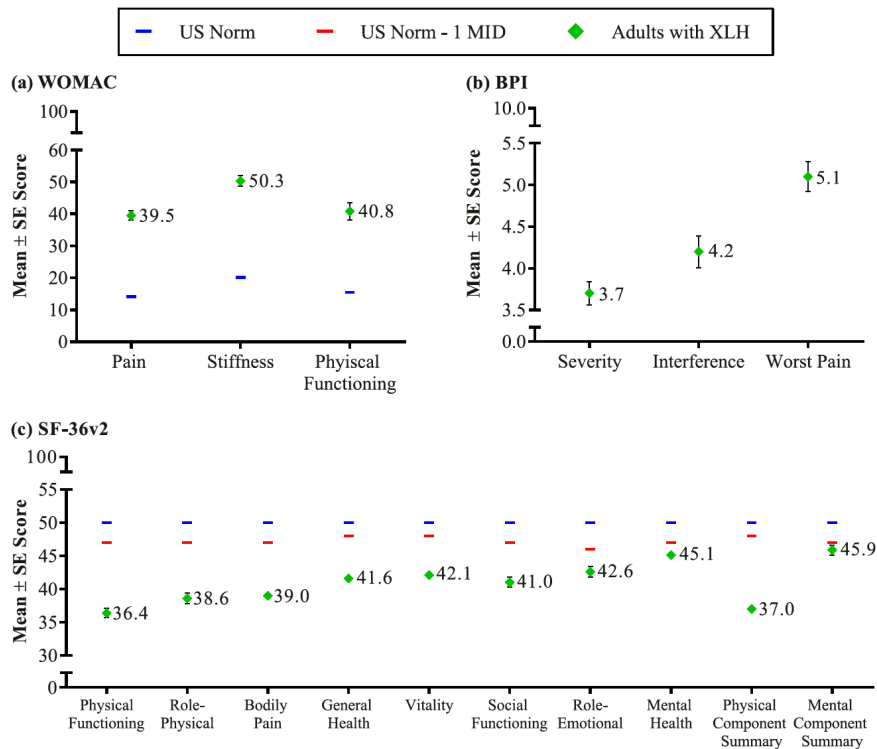
QoL, quality of life; XLH, X-linked hypophosphatemia; HAQ, health assessment questionnaire; RAPID3, routine assessment of patient index data 3; SF36, short form 36; PCS, physical component score; MCS, mental component score.

^aComposite criterion defined as HAQ > 0.5 or RAPID3 > 6 or SF36-PCS < median value or SF36-MCS < median value.

Les autres variables associées à l'altération de la qualité de vie étaient l'atteinte dentaire, les lésions structurales, le sexe féminin et la fatigue musculaire. Les facteurs associés à une amélioration de la qualité de vie étaient le traitement par phosphore et la supplémentation en vitamine D. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études^{74,75}; une étude espagnole confirmait une altération de la qualité de vie chez 29 patients adultes XLH comparativement aux données de la National Health Survey of Spain de 2011⁷⁴. Les différences observées et comparées à la population générale étaient à la fois sur les difficultés de mobilité, les douleurs, les activités de la vie quotidienne et sur l'anxiété et la dépression. Le score de qualité de vie mesuré par l'index EQ-5D-5L était également significativement plus bas comparé à la population générale ; $0,562 \pm 0,28$ chez les patients XLH et $0,914 \pm 0,15$ dans la population générale.

L'étude de Skrinar et al. précédemment décrite s'est également intéressée à la qualité de vie de 232 patients atteints de XLH. Les résultats sont similaires à ceux précédemment décrits. La qualité de vie altérée des patients atteints de XLH est principalement liée aux complications rhumatologiques (arthrose précoce, enthésopathies, douleur)(figure 12)²⁶.

Figure 12 : Fonction et qualité de vie des patients adultes atteints de XLH

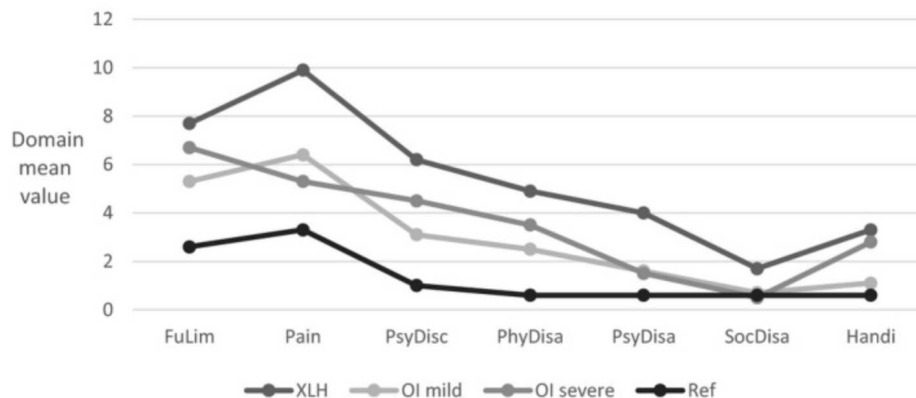


Encore plus récemment, des chirurgiens-dentistes se sont intéressés à la santé bucco-dentaire et au retentissement sur la qualité de vie des patients atteints de XLH. Trois études qualitatives menées par 3 équipes différentes ont été réalisées entre 2019 et 2022^{57,76,77}.

La première a évalué la qualité de vie des patients selon les symptômes bucco-dentaires⁷⁷. Les patients avec des manifestations orales avaient une qualité de vie plus altérée que les patients sans manifestation orale. Les scores des questionnaires OHIP pour les patients atteints de XLH étaient plus mauvais que ceux obtenus dans la population générale.

La seconde étude menée par Gjorup et al. montre à travers le questionnaire OHIP une altération de la qualité de vie en comparaison aux patients atteints d'ostéogénèse imparfaite et à la population générale (figure 13)⁷⁶.

Figure 13 : Scores selon les différents domaines du questionnaire OHIP chez 35 adultes atteints de XLH, 56 adultes avec une OI modérée (type 1) et 17 adultes avec une OI modérée à sévère (type 3-4).



Enfin, l'étude menée par Nguyen et al. a consisté en des interviews structurées et dirigées par le médecin chez 31 patients atteints de XLH⁵⁷. Les patients rapportent des épisodes de douleurs intenses, des infections dentaires, des problèmes de mastication, en faveur d'une altération de la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire. En ce qui concerne l'apparence et la fonction de leurs dents, les patients rapportent des difficultés à manger. En outre, les coûts onéreux des soins dentaires ne facilitent pas l'amélioration de la prise en charge de la santé bucco-dentaire dans le XLH.

2. Epidémiologie des enthésopathies

a. Données de la littérature : prévalence des enthésopathies

La prévalence des différentes enthésopathies varie entre 30 et 100%, et diffère selon les caractéristiques de la population et la définition des enthésopathies. Hardy et al. ont retrouvé 68% d'enthésopathies chez des patients adultes XLH non traités (N=38) et tous avaient des enthésopathies après l'âge de 30 ans. Beck Nielsen et al. rapportent en 2010 une prévalence de 84% (N=16) d'enthésopathies et ossifications des ligaments inter-vertébraux chez les patients âgés de plus de 40 ans³³. Dans un étude monocentrique ayant inclus 52 patients XLH suivis à l'hôpital Cochin, la prévalence des enthésopathies (au moins une enthésopathie visible sur l'EOS) était de 64% (N=32)³⁵.

Dans une population adulte de 52 patients XLH, les patients avaient en moyenne 1.8 sites avec des enthésopathies (sites évalués : épaules, coudes, poignets, bassin, genoux, hanches et rachis dorso lombaire) néanmoins la prévalence des enthésopathies n'était pas rapportée⁵⁹.

Enfin, une large étude incluant les résultats d'un essai randomisé et une étude de suivi de patients atteints de XLH (données rapportées par les patients et non validées dans les dossiers médicaux) retrouvait une prévalence d'enthésopathies de 39.4% dans l'essai clinique et de 26.3% dans l'étude de suivi³⁷.

b. Données issues de notre cohorte : données publiées

Nous avons mené une étude rétrospective chez les patients atteints de XLH dans le centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphate entre juin 2011 et décembre 2020³⁶. L'objectif était de décrire la prévalence des patients ayant des enthésopathies au rachis et/ou au bassin et d'identifier les facteurs associés à la présence des enthésopathies. Nous avons inclus les patients avec un diagnostic certain de XLH ayant au moins une imagerie EOS® corps entier sur la période d'inclusion. Un sous-groupe de patients avait eu une évaluation dentaire dans le service d'odontologie de Bretonneau. Les images des radiographies EOS® étaient évaluées par 2 lecteurs, un radiologue et un rhumatologue expert dans le domaine des maladies osseuses en utilisant une grille de lecture (déclaration d'enthèses au rachis cervical, dorsal et lombaire, aux ischions et crêtes iliaques, atteinte des sacro iliaques, présence d'une coxarthrose ou non et présence de fissure). L'évaluation dentaire incluait le nombre de dents traitées endodontiquement, le nombre de dents manquantes et la perte osseuse alvéolaire. L'évaluation dentaire et radiographique a été faite en double aveugle, les lecteurs des radiographies ne connaissaient pas les données dentaires et le dentiste ne connaissait pas la présence ou non d'enthésopathie.

Les données cliniques étaient récupérées dans les dossiers médicaux : âge au moment de la visite, âge au diagnostic, histoire familiale de XLH, antécédent de chirurgie des membres inférieurs, antécédent de fracture, atteinte dentaire du XLH déclarée par le patient, déformation des membres inférieurs et traitement conventionnel reçu durant l'enfance, prise actuelle du traitement par phosphore et dérivés actifs de la vitamine D.

Nous avons inclus 143 adultes atteints de XLH issus de 114 familles avec une mutation PHEX ou ayant un membre de la famille avec un diagnostic de XLH confirmé dans le centre de rhumatologie. L'EOS®

a été réalisé chez 114 d'entre eux (68% de femmes, âge moyen de 42,2+/- 14,3 ans) entre juin 2011 et décembre 2020.

Concernant la prévalence, les enthésopathies (au rachis et/ou au pelvis) étaient présentes chez 76 patients (67%). Les enthésopathies rachidiennes étaient retrouvées chez 60 patients (53%) et 44% avaient des enthésopathies au bassin (table 5). Sur les 60 patients avec des enthésopathies au rachis, le nombre moyen d'enthésopathies était de $4,25 \pm 3,04$ par patient.

Table 5 : Prévalence des enthésopathies chez les patients XLH

Variabiles	XLH
Caractéristiques cliniques	
Patients (n)	114
Age (an), moy (DS)	42,20 (14,3)
Sexe (n) (% féminin)	78 (68,1)
Données radiologiques	
Enthésopathies (n) (%)	76 (66,7)
Syndesmophytes (n) (%)	60 (52,6)
Fin (n) (%)	48 (80)
Grossier (n) (%)	46 (76)
Ostéophytes (n) (%)	35 (30,7)
Localisation des Enthésopathies	
Enthésopathies cervical (n) (%)	58 (50,9)
Ostéophytes (n) (%)	14 (12,3)
Syndesmophytes (n) (%)	53 (46,5)
Enthésopathies thoraciques (n) (%)	24 (21,1)
Ostéophytes (n) (%)	19 (16,6)
Syndesmophytes (n) (%)	11 (9,6)
Enthésopathies lombaire (n) (%)	44 (38,6)
Ostéophytes (n) (%)	18 (15,8)
Syndesmophytes (n) (%)	39 (34,2)
Enthésopathies du bassin (n) (%)	50 (43,8)
Enthésopathies des crêtes iliaques (n) (%)	39 (34,2)
Enthésopathies des ischions (n) (%)	33 (28,9)
Enthésopathies calcanéennes (n) (%)	24 (32)
Nombre d'ostéophytes rachidiens (n) (%)	3 (2,63)
Nombre de syndesmophytes rachidiens (n) (%)	4,25 (3,0)
Nombre d'enthésopathies rachidiennes (n) (%)	5,54 (4,2)
Pseudofractures (n) (%)	31 (27,4)
Arthrose de hanche (n) (%)	71 (62,3)
Ostéophytes de hanche (n) (%)	89 (78,1)

Le calcanéum était visible sur 74 radiographies. Les enthésopathies achilléennes étaient présentes chez 24 patients (32%).

Cet article a fait l'objet d'une publication dans JCEM en 2021.

3. Physiopathologie des enthésopathies à partir d'un modèle murin

Un modèle murin de XLH porteur d'une mutation PHEX spontanée est utilisé pour étudier la physiopathologie du XLH et nommé souris Hyp. Ce modèle présente les caractéristiques biochimiques et squelettiques du XLH.

La minéralisation des enthésopathies des souris Hyp est caractérisée par une hyperplasie significative des fibrochondrocytes résidents qui expriment FGFR3 et Klotho^{78,79}. La physiopathologie du développement des enthésopathies reste encore incomprise. Plusieurs hypothèses ont été formulées :

- Le FGF 23 ou les substrats de PHEX pourraient réguler la minéralisation des chondrocytes ou du fibrocartilage^{79,80}.
- L'enthèse est une zone d'insertion du tendon dans l'os, très sollicitée, une contrainte mécanique prolongée dans un os ostéomalacique pourrait favoriser le développement des enthésopathies.

a. Physiopathologie des enthésopathies achilléennes

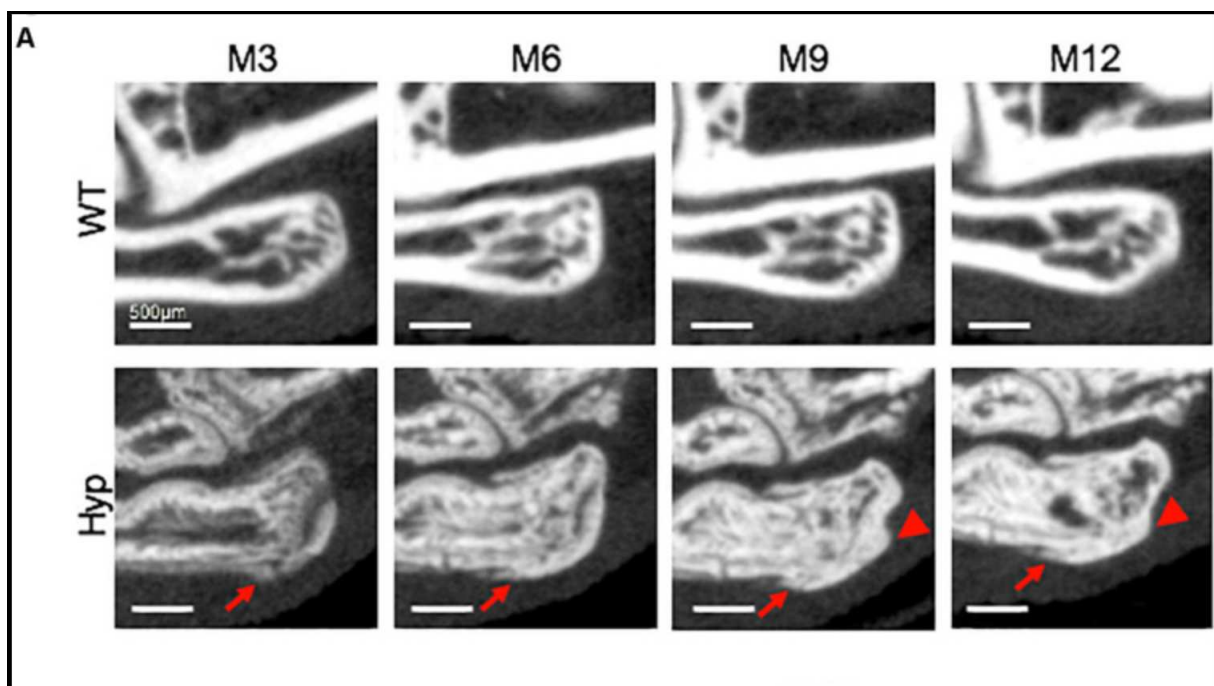
Une analyse moléculaire des enthèses dans le modèle Hyp a permis de montrer que les enthèses achilléennes des souris Hyp présentent une expansion des chondrocytes qui sont hypertrophiques⁸¹. Les enthèses des souris Hyp ont une expansion des cellules exprimant le Sox9, une signalisation BMP et IHH (Indian Hedgehog) accrue. La voie BMP est impliquée dans le développement cellulaire des chondrocytes au niveau des tendons qui s'insèrent dans l'os. Les facteurs qui régulent la différenciation des chondrocytes comprenant l'IHH sont sécrétés dans l'enthèse. Il est important également de noter que l'IHH, qui est sécrétée par les chondrocytes pré hypertrophiques et hypertrophiques a été impliquée dans la pathogénèse de l'ossification ligamentaire pathologique⁸².

Faraji-Bellée et al. ont observé 5 souris Hyp pendant 1 an et ont évalué les lésions structurales au niveau des enthèses (tendon achilléen et sacro-iliaques) et de l'articulation coxo fémorale à l'aide d'un microCT

(tous les 3 mois) et de l'histologie (à 1 an)⁸³. Les enthésopathies se développaient précocement chez les souris Hyp au niveau du calcanéum et du fascia plantaire.

En histologie, Faraji-Bellée et al. ont montré au niveau de l'enthèse du calcanéum des fibrochondrocytes hypertrophiques à 1 an. Au niveau scanographique, les enthésopathies achilléennes et les érosions au niveau des sacro iliaques étaient présentes précocement (dès le 3^{ème} mois) et s'aggravaient au cours du temps (figure 14)⁸³.

Figure 14 : Développement des enthésophytes calcanéens chez les souris Hyp (pointes de flèches rouges) et du fascia plantaire (flèches rouges). Aucune ossification de l'enthèse n'a été observée chez les souris WT.



Cauliez et al. ont ensuite évalué si le traitement conventionnel permettait de prévenir la survenue des enthésopathies chez les souris Hyp⁸⁴. Ils ont constitué de 2 groupes de 6 souris, un groupe traité précocement par phosphore et calcitriol (dès 3 semaines) et un groupe traité tardivement (à 2 mois, considéré comme la fin de la phase juvénile). Le traitement conventionnel qu'il soit précoce ou tardif ne permettait pas de prévenir le développement des enthésopathies. Concernant les sacro iliaques, le

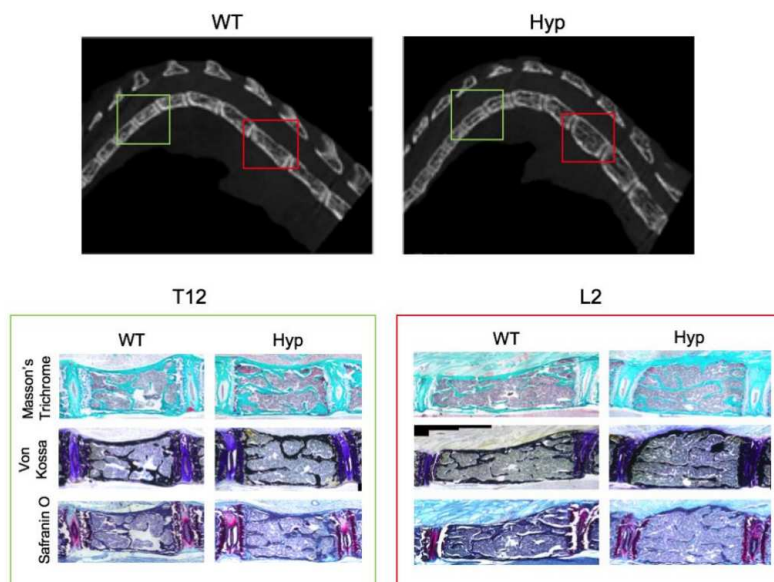
traitement introduit tardivement ne permettait pas de prévenir l'érosion des sacro iliaques, en revanche le traitement introduit précocement permettait de limiter le développement des anomalies des sacro iliaques.

b. Physiopathologie des enthèses rachidiennes

La physiopathologie des enthèses au rachis est moins connue. Dans l'étude précédemment décrite de Faraji-Bellée et al., les souris Hyp développait une cyphose sans qu'aucune enthésopathie ne soit observée. En histologie, les auteurs observaient une hypertrophie du corps vertébral (figure 15).

Figure 15 : Altérations morphologiques des vertèbres dorsolumbaires Hyp à M12. Chez les souris Hyp, la vertèbre lombaire L2 est plus affectée que la vertèbre thoracique T12, étant à la fois plus courte et plus large que les vertèbres WT L2 (carré rouge).

Les colorations au trichrome de Masson, à la Von Kossa et à la safranine O ont confirmé la morphologie altérée et tassée des vertèbres lombaires Hyp, avec une corticale osseuse irrégulière et des articulations anormales par rapport à celles des vertèbres WT et ont montré une hypertrophie du corps vertébral.



Cauliez et al. ont montré que le traitement conventionnel précoce ou tardif ne prévenait pas la survenue de la cyphose mais n'ont pas étudié la survenue des enthésopathies au rachis.

c. Hypothèse d'un stress mécanique au niveau de l'enthèse

La souris étant un quadrupède, les contraintes mécaniques exercées sur le rachis ne sont pas les mêmes que chez les humains, bipède. Le modèle murin n'est donc pas le meilleur modèle pour étudier le rachis dans le XLH.

La mise en décharge des membres inférieurs de la souris a montré une diminution dans le développement des enthésopathies achilléennes chez les souris ayant une spondyloarthrite⁸⁵. Ces résultats confirment un lien entre le stress mécanique et la formation osseuse dans un contexte inflammatoire (spondyloarthrite).

Plus récemment, Macica et al. ont émis l'hypothèse que l'hyperplasie était une adaptation compensatoire aux contraintes mécaniques aberrantes au niveau de l'interface de l'enthèse qui s'insère dans un os pathologiquement mou⁸⁶.

Chez les souris Hyp, à partir de tests biomécaniques en condition de charge normale, les enthésopathies se développaient chez les souris Hyp et pas chez les souris contrôles. Les propriétés mécaniques restaient équivalentes entre les souris Hyp et WT. La décharge réduisait de manière significative les fibrochondrocytes Sox-9 positifs. Chez les souris WT, la décharge était corrélée à une diminution de la résistance et de la rigidité confirmant le rôle important de la charge mécanique dans le développement de l'enthèse. Les auteurs suggèrent que les fibrochondrocytes hyperplasiques sont une adaptation compensatoire aux contraintes mécaniques dans un os ostéomalacique dans le XLH.

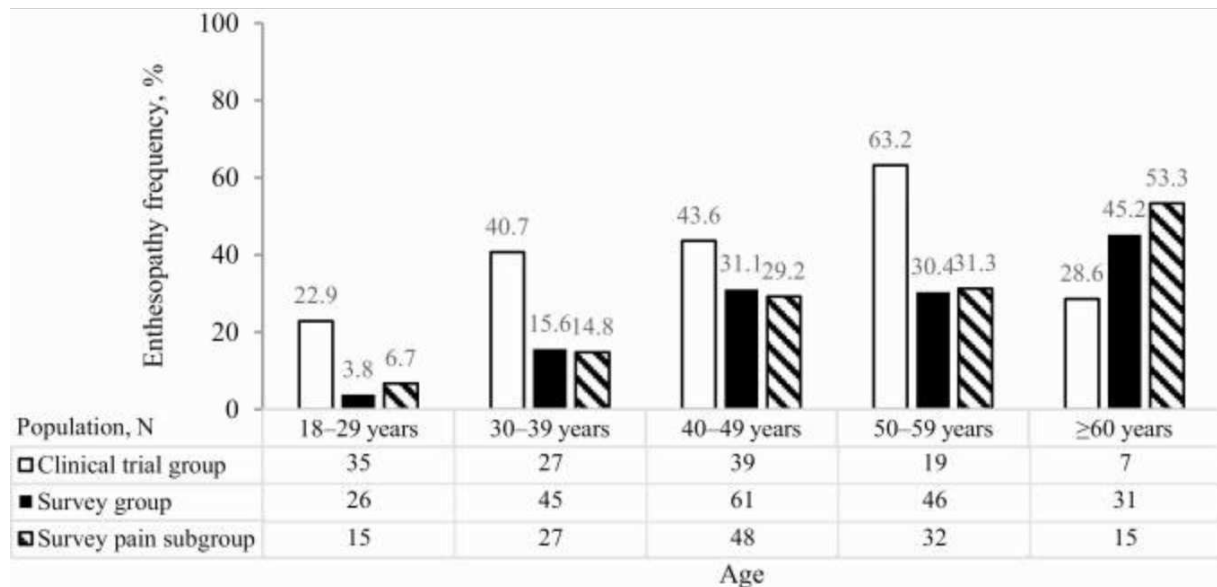
4. Facteurs associés aux enthésopathies

a. Données de la littérature

Connor et al. ont trouvé après ajustement que les enthésopathies étaient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes⁵⁹. Ces résultats sont discordants avec ceux de Hardy et al. qui retrouvaient une fréquence un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes (74% vs 60%) mais les hommes avaient 2 fois plus de chance d'avoir au moins 2 sites atteints³⁴. Enfin Polisson et al. et Chesher et al. n'ont pas observé de différence significative de prévalence des enthésopathies entre les 2 sexes^{32,72}.

Il est clairement établi que l'âge est un facteur associé à la survenue des enthésopathies. Connor et al. ont montré que l'âge était associé au nombre de sites d'enthésopathies (<0.0001)⁵⁹. L'étude de Javaid et al. montrait une augmentation de la fréquence des enthésopathies avec l'âge (figure 16)³⁷.

Figure 16 : Fréquence des enthésopathies selon l'âge chez les patients XLH : clinical trial group : étude de phase 3 d'efficacité et de tolérance du burosumab chez l'adulte, survey group : questionnaire en ligne auxquels les patients XLH ont rapporté leurs données médicales et chirurgicales, survey pain subgroup : sous-groupe de patients ayant répondu au questionnaire en ligne avec un BPI ≥ 4 .



L'IMC (Indice de Masse Corporelle) était associé aux enthésopathies dans une étude⁵⁹.

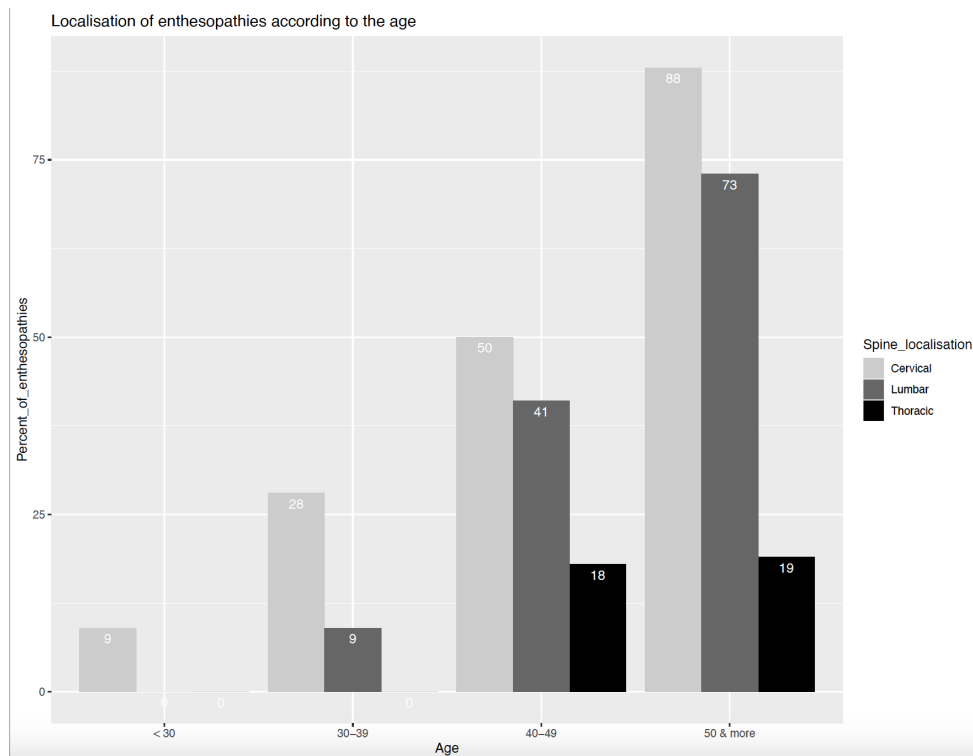
Enfin, le traitement conventionnel par phosphore et calcitriol ne semble pas prévenir ni aggraver la survenue d'enthésopathies⁵⁹.

La grande variabilité génotypique associée à une maladie rare n'a pas permis à ce jour d'identifier de corrélation génotype-phénotype^{32,87}.

b. Données issues de notre cohorte

Dans notre étude précédemment décrite, la prévalence des enthésopathies augmentait avec l'âge (figure 17). Seuls 2 patients présentaient des enthésopathies avant l'âge de 30 ans et la fréquence des enthésopathies augmentait considérablement après l'âge de 30 ans.

Figure 17 : Pourcentage de patients avec au moins une enthésopathie selon l'âge et la localisation.



Dans l'analyse univariée, les patients avec des enthésopathies étaient significativement plus âgés (moyenne d'âge de 47,4 vs 31,7 ans, $p < 0,0001$), rapportaient un début de traitement plus tardif (âge de début de traitement de 14,0 vs 6,0 ans, $p = 0,04$), une déformation des membres inférieurs (80% vs 60%, $p = 0,03$), un antécédent de chirurgie des membres inférieurs (75% vs 49%, $p = 0,005$), des complications dentaires (87% vs 54%, $p = 0,003$) et avaient reçu moins fréquemment un traitement conventionnel pendant l'enfance (71% vs 89%, $p = 0,03$). Les patients avec des enthésopathies avaient plus fréquemment des fissures (33% vs 16%, $p = 0,04$), un pincement coxofémoral (70% vs 47%, $p = 0,02$) et des ostéophytes de hanche (91% vs 52%, $p < 0,0001$). Après ajustement, seuls l'âge et les complications dentaires rapportées par les patients étaient associés à la présence d'enthésopathies (OR 1,09, IC (1,04-1,15), $p = 0,001$; OR 4,05, IC (1,22-14,6), $p = 0,03$ respectivement).

Dans le sous-groupe, 32 patients avec un XLH avaient eu une évaluation dentaire complète. Les patients avec des enthésopathies avaient un nombre de dents manquantes plus élevé (6,5 vs 2,3, $p=0,02$), un nombre de dents traités endodontiquement plus élevé (6,2 vs 4,2, $p=0,04$) et une perte osseuse alvéolaire modérée à sévère (40% vs 16%, $p=0,08$).

La mutation du PHEX a été réalisée chez 111 adultes. Les types de mutation étaient "frameshift", "non-sens", "missense", "splice", "in-frame" et "deletion" pour 12 (11,0%), 25 (22,9%), 19 (17,4%), 25 (22,9%), 3(2,8%) et 19 (17,4%) adultes atteints de XLH respectivement. Six d'entre eux n'avaient pas de mutation et 2 avaient une mutation PHEX notifiée dans le dossier médical mais le type de mutation n'a pas été trouvé dans les laboratoires de diagnostic génétique collaborateurs. Nous avons classé les types de mutations en mutations tronquantes (40 (39,2%)), non tronquantes (22 (21,6%)) et perte d'exon (40 (39,2%)).

Le pourcentage dans les différentes catégories de mutations variait entre 20 et 43% pour le groupe enthésopathies et entre 18 et 48% pour le groupe sans enthésopathies. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les catégories de mutation du gène PHEX et la présence d'enthésopathie chez l'adulte atteint de XLH ($p=0,49$).

5. Facteurs associés à la survenue des enthésopathies rachidiennes

Dans une seconde étude, nous avons étudié les facteurs associés à l'apparition d'enthésopathies.

a. Patients et méthodes

Cette étude conduite dans le centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate a inclus 51 patients atteints de XLH ayant eu deux EOS® entre juin 2011 et mars 2022. Les 2 EOS® devaient être espacés d'au moins 2 ans. Cette étude est la suite de notre étude précédemment publiée. Les imageries ont été lues par 2 experts rhumatologue dans le domaine des maladies osseuses rares à partir d'une grille d'évaluation.

Les imageries EOS® étaient anonymisées et étaient lues en aveugle de l'ordre chronologique, des données cliniques et du traitement, par les 2 évaluateurs.

La progression des enthésopathies était définie par l'apparition d'au moins une enthésopathie entre 2 vertèbres quel que soit l'imagerie initiale du patient (enthésopathies ou non).

Concernant l'analyse statistique, après une analyse descriptive, les facteurs associés à la progression des enthésopathies étaient évalués par une analyse univariée. Une analyse multivariée avec ajustement sur l'âge a été réalisée dans un premier modèle devant l'importance de l'âge dans l'évolution naturelle de la maladie. Enfin les variables associées en univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée.

b. Résultats

Nous avons inclus 51 patients avec 2 imageries rachis entier EOS®. La durée moyenne entre 2 EOS® était de 5,7 (\pm 2,31) ans. Les données cliniques des patients à l'inclusion sont présentées dans la table 6 :

Table 6 : Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints de XLH ayant eu 1 ou 2 examen(s) EOS®.

Variables	Patients XLH avec 2 examens EOS®	Patients XLH avec 1 examen EOS®
Caractéristiques cliniques		
Patients (n)	51	65
Age (an), moy (DS)	42,1 (13,4)	42 (15,0)
Sexe (n) (% féminin)	34 (66,7)	45 (69,2)
Histoire familiale de XLH (n) (%)	31 (63,3)	40 (61,5)
Antécédent de chirurgie des membres inférieurs (n) (%)	36 (70,6)	41 (63,1)
Age au diagnostic, moy (DS)	9,6 (15,6)	8.9 (14,2)
Traitement pendant l'enfance (n) (%)	41 (80,4)	50 (76,9)
Age de début du traitement, moy (DS)	12,0 (17,7)	11 (17,2)
Traitement en cours		
Absence de traitement (n, %)	13 (25,5)	14 (21,5)
Phosphate et/ou analogue de la vitamine D (n, %)	26 (51)	42 (64,6)
Burosumab (n, %)	12 (23,5)	9 (13,8)
Complications dentaires (n) (%)	38 (80,8)	44 (67,7)
Déformations des membres inférieurs (n) (%)	38 (74,5)	47 (72,3)
Données radiologiques à l'inclusion		
Enthésopathies rachidiennes(n) (%)	28 (54,9)	33 (50,8)
Enthésopathies cervicales (n) (%)	24 (47,1)	31 (47,7)
Enthésopathies thoraciques (n) (%)	6 (11,8)	12 (18,5)
Enthésopathies lombaires (n) (%)	18 (35,3)	23 (35,4)
Pseudofractures (n) (%)	16 (31,4)	19 (29,2)
Osteophytes de hanche (n) (%)	36 (70,6)	41 (63,1)

Les enthésopathies étaient présentes chez 28 patients (54,9%). Elles étaient retrouvées chez 24 (47,1%), 6 (11,8%) et 18 (35,3%) patients au rachis cervical, thoracique et lombaire respectivement. Sept patients avaient une progression radiographique aux 3 sites.

Dans l'analyse univariée, les patients avec une progression rachidienne étaient significativement plus âgés (moyenne d'âge 48,2 vs 35,2 ans, $p < 0,0005$) et rapportaient plus fréquemment un retard à l'initiation du traitement (17,6 vs 4,4 ans, $p = 0,02$), des complications dentaires (92,3% vs 66,7%, $p = 0,03$) et avaient reçu moins fréquemment un traitement durant l'enfance (70,4% vs 91,7%, $p = 0,06$).

La présence d'ostéophytes de hanche était plus fréquemment associée à la progression des enthésopathies (88,9% vs 50,0%, $p = 0,002$).

Après ajustement sur l'âge puis les facteurs confondants, aucun facteur n'était associé à la progression des enthésopathies rachidiennes.

Parmi les patients n'ayant pas d'enthésopathie à l'inclusion, 6 ont développé une ou plusieurs enthésopathies. L'âge était le seul facteur associé au développement de la première enthésopathie (38,7 (DS 5,5) vs 31,0 ans (DS 11,8), $p = 0,04$).

c. Conclusion

Cette étude montre une proportion élevée de patients avec une progression des enthésopathies au rachis. Cette progression est principalement observée au rachis cervical et lombaire. L'âge semble être le principal facteur associé à la progression des enthésopathies.

Cet article a été publié dans JCEM en 2023.

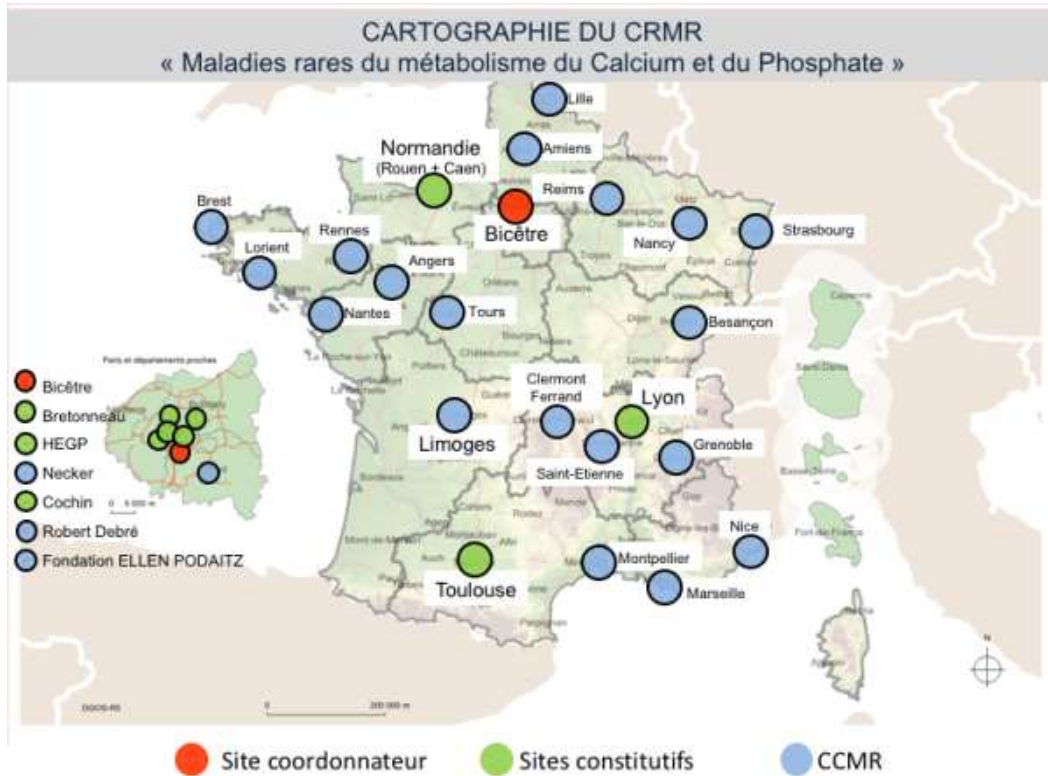
E. Parcours de soins des patients atteints de XLH

1. Centres de référence et de compétence : le modèle français

a. Généralités

Le premier plan maladies rares a permis la création des centres de références des maladies rares et la création de la filière OSCAR, réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage, en France (figure). Ils sont financés et pilotés par le ministère de la Santé. Les objectifs étaient une amélioration de la prise en charge des maladies rares, une amélioration du parcours de soins, une réduction du délai au diagnostic des maladies rares.

Figure 18 : Carte des centres de référence et de compétence en France en 2022 (état des lieux avant la relabellisation 2023).



b. Reflet en vrai vie de l'activité des centres de référence et de compétence : publication en cours

Vingt-neuf centres localisés en France sont labellisés centre de référence ou de compétence dans le suivi des maladies rares du calcium et du phosphore. Nous avons étudié la distance entre le lieu de résidence et le centre où est suivi le patient. Nous avons distingué les cartes selon les enfants et adultes (Figure 19 et 20) à partir des données de la BNDMR sur les lieux de résidence et les centres de suivi des patients.

Figure 19 : Distance entre le lieu de résidence et le centre de suivi chez les enfants

Distance to expertise centers

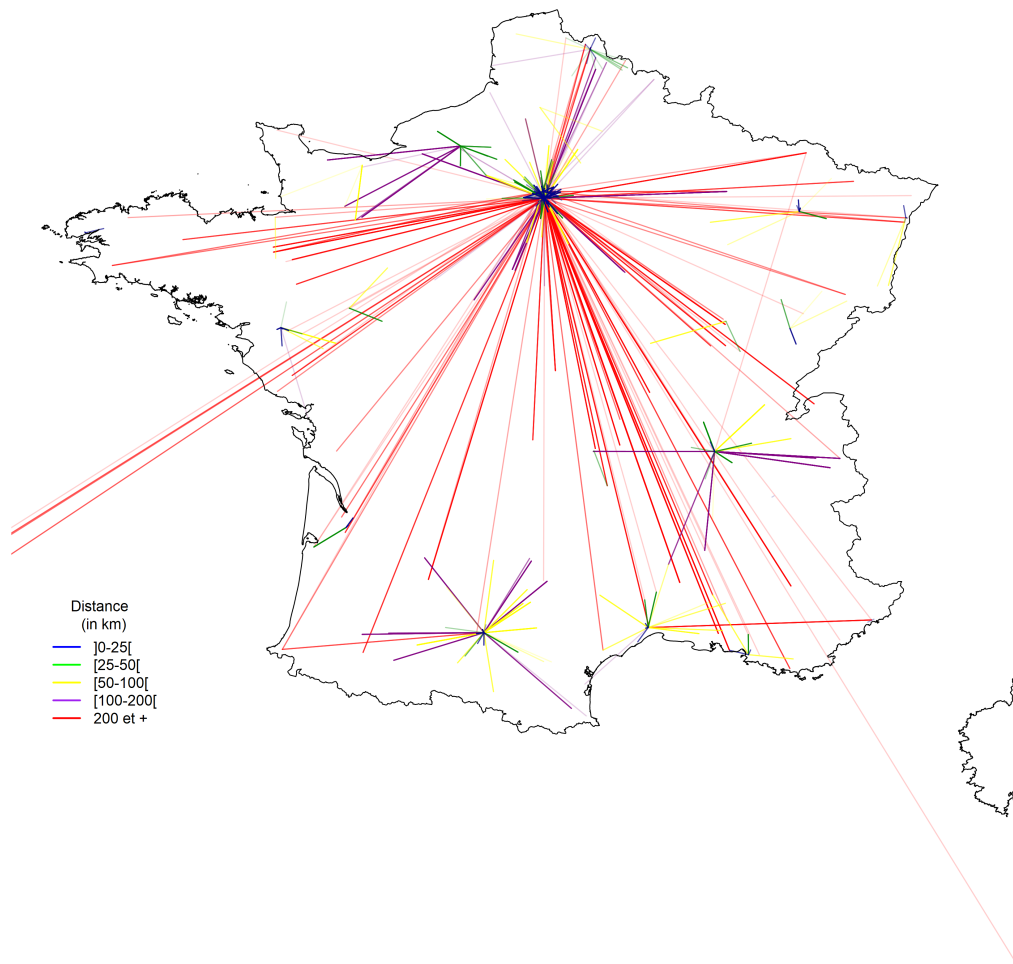
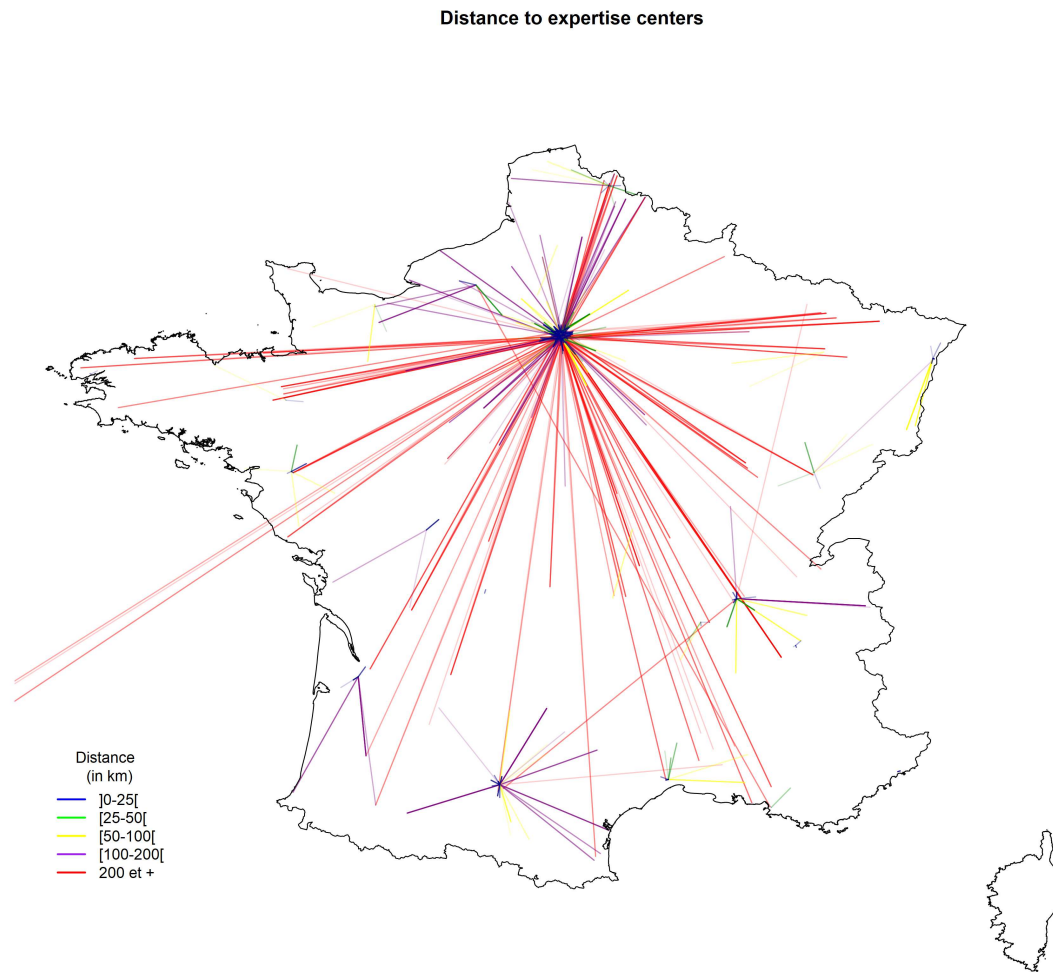


Figure 20 : Distance entre le lieu de résidence et le centre de suivi chez les adultes



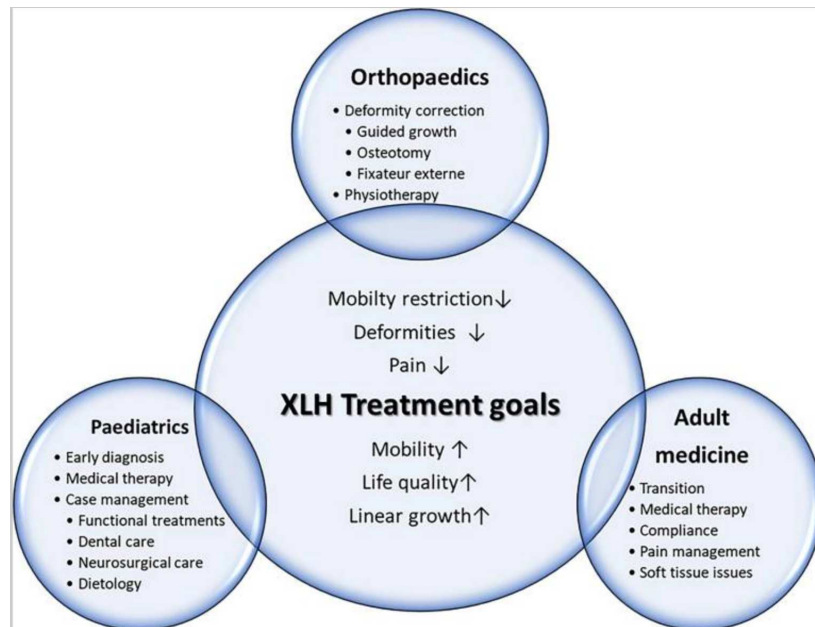
Ces résultats sont en faveur d'une efficacité de la prise en charge des patients XLH avec les différents centres de compétence et référence répartis en France. Néanmoins on observe chez les enfants et les adultes, un suivi à Paris/Ile de France plus important.

2. Parcours de soins des patients XLH : cas de l'APHP, publication en cours

L'équipe de Raimann montre à quel point la prise en charge des patients XLH nécessitent un suivi rapproché et multidisciplinaire (figure 21)⁸⁸. Elle présente une revue sur l'approche multidisciplinaire des patients XLH dans leur hôpital de Vienne. Ils rappellent que la prise en charge d'un patient XLH comprend un suivi endocrinien, un suivi orthopédique, un suivi pédiatrique puis un suivi à l'âge adulte que les patients doivent être vus plusieurs fois par an. Malgré le progrès thérapeutique (développement

du burosumab), les auteurs rapportent la nécessité de développer des centres experts multidisciplinaires pour favoriser le parcours de soins des patients atteints d'XLH.

Figure 21 : Proposition de prise en charge multidisciplinaire dans le XLH



Nous avons souhaité évaluer le parcours de soins des patients atteints de XLH vus à l'APHP, notamment savoir s'ils étaient suivis dans les centres de référence et s'ils bénéficiaient d'une prise en charge multidisciplinaire.

Nous vous présentons le parcours de soins des patients atteints de XLH suivis à l'APHP.

a. Patients et méthodes

Les données ont été extraites de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS, <https://eds.aphp.fr/>) des Hôpitaux de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Cet entrepôt de données contient les dossiers de santé électroniques (DSE) de tous les patients hospitalisés dans les 39 hôpitaux universitaires de la région parisienne. L'extraction a été réalisée à partir d'une recherche par mots clés pour le XLH. Les mots clés utilisés étaient : « (rachitisme & hypophosph:*) | (hypophosph:* & liee) | XLH » Les critères d'inclusion étaient : âge ≥ 15 ans, et au moins une visite entre le 01/01/2016 et le 01/03/2021.

Les variables d'intérêt extraites étaient la date de naissance, l'âge, le type de visite à l'hôpital (consultation, hôpital de jour, hospitalisation), la spécialité (rhumatologie, orthopédie...) et le nom de l'hôpital.

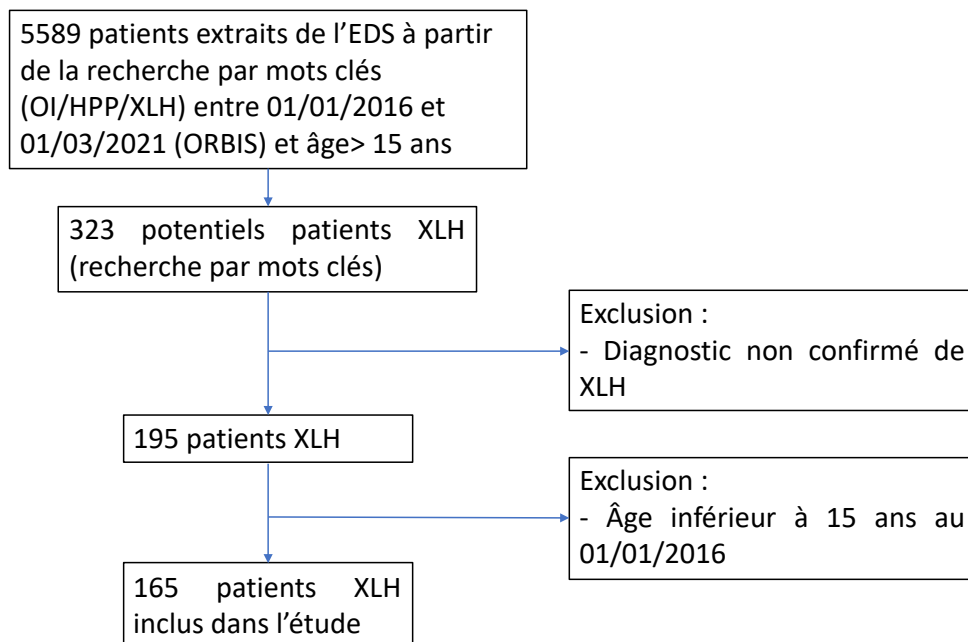
L'analyse descriptive de la population et les résultats sont présentés en moyenne et déviation standard.

L'analyse descriptive était réalisée selon l'âge des patients (entre 15 et 18 ans, entre 19 et 25 ans, entre 26 et 50 ans et plus de 50 ans).

b. Résultats

L'extraction à partir de l'EDS a permis d'identifier 323 patients. Après l'exclusion des diagnostics non confirmés de XLH et des patients âgés de moins de 15 ans, 165 patients XLH ont été inclus dans l'étude (flow chart).

Flow chart :



La moyenne d'âge des patients atteints de XLH était de 42,5±14,2 ans (sexe féminin 120 patients (72,7%)). Concernant la prise en charge, 94% (N=155) ont été pris en charge dans au moins un CRMR, 60% (N=92) ont été pris en charge dans plusieurs centres CRMR et 6,1% (N=10) d'entre eux n'ont jamais été vus dans un CRMR. La prise en charge des patients atteints d'XLH était multidisciplinaire. Les patients étaient vus dans un CRMR en rhumatologie (68% d'entre eux), en endocrinologie (60% d'entre eux) et en odontologie (35% d'entre eux). Les données des consultations dans les différents services des centres maladies rares sont présentés dans la table 7. Ces résultats montrent que la majorité des patients sont pris en charge dans les centres de référence avec une approche multidisciplinaire. Très peu de patients consultent en dehors des centres de référence (table 8).

Table 7 : Spécialistes consultés dans les centres de référence.

Centre de référence, nombre de patients	
<hr/>	
Parmi ceux vus en rhumatologie, CRMR	N=106
<hr/>	
Nombre de patients vus en orthopédie (N,%)	12 (11,3)
Nombre de patients vus en endocrinologie pédiatrique (N,%)	20 (20,7)
Nombre de patients vus en endocrinologie adulte (N,%)	61 (57,5)
Nombre de patients vus en odontologie (N,%)	38 (35,8)
<hr/>	
Parmi ceux vus en odontologie, CRMR	N=55
<hr/>	
Nombre de patients vus en orthopédie (N,%)	6 (10,9)
Nombre de patients vus en endocrinologie pédiatrique (N,%)	16 (29,1)
Nombre de patients vus en endocrinologie adulte (N,%)	52 (94,5)
Nombre de patients vus en rhumatologie (N,%)	38 (69,1)
<hr/>	
Parmi ceux vus en endocrinologie adulte, CRMR	N=99
<hr/>	
Nombre de patients vus en orthopédie (N,%)	12 (12,1)
Nombre de patients vus en rhumatologie (N,%)	61 (61,6)
Nombre de patients vus en odontologie (N,%)	52 (52,5)
Nombre de patients vus en endocrinologie pédiatrique (N,%)	26 (26,3)
<hr/>	
Parmi ceux vus en orthopédie, CRMR	N=18
<hr/>	
Nombre de patients vus en rhumatologie (N,%)	12 (66,7)
Nombre de patients vus en endocrinologie pédiatrique (N,%)	0 (0)
Nombre de patients vus en endocrinologie adulte (N,%)	12 (66,7)
Nombre de patients vus en odontologie (N,%)	6 (33,3)

Table 8 : Nombre de patients et nombre de consultations dans les CRMR et en dehors des CRMR.

Nombre de consultation sur 5 ans (N=157 patients)	Nombre de patients (N=157)	Nombre de consultations (N=653)
Rhumatologie, CRMR (N,%)	106 (67,5)	204 (31,2)
Rhumatologie, en dehors du CRMR (N,%)	1 (0,6)	4 (0,6)
Endocrinologie , CRMR (N,%)	95 (60,5)	190 (29,1)
Endocrinologie, en dehors du CRMR (N,%)	5 (3,2)	7 (1,1)
Orthopédie, CRMR (N,%)	21 (13,4)	40 (6,1)
Orthopédie, en dehors du CRMR (N,%)	4 (2,5)	10 (1,5)
Odontologie, CRMR (N,%)	55 (35)	68 (10,4)
Odontologie, en dehors du CRMR (N,%)	0 (0)	0 (0)
Autres visites en dehors du CRMR (N,%) (ORL, anesthésie, rééducation, cardiologie...)	44 (28)	109 (16,7)

Une augmentation du nombre de consultations de rhumatologie a été observée avec l'augmentation de l'âge (table 9). Deux pics de consultation en orthopédie ont été observés, avant 25 ans et après 50 ans. Plus de 75% des patients étaient revus au moins une fois après une 1^{ère} consultation dans un centre de référence.

Il n'était pas possible de connaître l'origine géographique des patients à partir des informations de l'EDS, nous n'avions donc pas de donnée portant sur la proportion de patients vus dans les centres et vivant hors Ile de France.

Table 9 : Nombre de patients atteints de XLH ayant consulté au moins un spécialiste (rhumatologue, orthopédiste, odontologue et endocrinologue) et nombre moyen de consultations par an par spécialité.

	15-18 ans (N=13)	18-25 ans (N=23)	25-50 ans (N=98)	> 50 ans (N=31)
Nombre moyen de consultations par an (moy, DS)	1,18 (0,57)	1,28 (0,77)	1,09 (0,64)	0,92 (0,62)
<i>Type de consultations</i>				
Rhumatologie				
Nombre de patients vus au moins une fois (moy, DS)	5 (38,5)	13 (56,5)	68 (69,4)	20 (64,5)
Nombre moyen de consultation par an (moy, DS)	0,2 (0,01)	0,58 (0,36)	0,52 (0,36)	0,54 (0,33)
Endocrinologie				
Nombre de patients vus au moins une fois (moy, DS)	10 (76,9)	12 (52,2)	59 (60,2)	14 (45,2)
Nombre moyen de consultation par an (moy, DS)	0,38 (0,26)	0,47 (0,25)	0,55 (0,26)	0,40 (0,21)
Orthopédie				
Nombre de patients vus au moins une fois (moy, DS)	3 (23,1)	6 (26,1)	9 (9,2)	6 (19,4)
Nombre moyen de consultation par an (moy, DS)	0,48 (0,30)	0,65 (0,40)	0,39 (0,22)	0,60 (0,20)
Nombre de patients avec une chirurgie dans les 5 ans (N,%)	4 (30,8)	4 (17,4)	1 (0,1)	1 (3,2)
Odontologie				
Nombre de patients vus au moins une fois (moy, DS)	6 (46,1)	7 (30,4)	36 (36,7)	6 (19,3)
Nombre moyen de consultation par an (moy, DS)	0,22 (0,02)	0,38 (0,17)	0,33 (0,16)	0,31 (0,17)
Nombre de patients vus au moins une fois en hospitalisation (N,%)	11 (84,6)	11 (47,8)	48 (48,9)	15 (48,4)
Nombre de patients revu en consultation après une consultation initiale	10 (76,9)	20 (90)	81 (82,6)	22 (71)

c. Conclusion

Les patients atteints de XLH suivis à l'APHP sont majoritairement suivis dans les centres de référence. La prise en charge des patients atteints de XLH est multidisciplinaire au sein des CRMR et peu de patients consultent en dehors des centres de référence. Il reste à confirmer ces données à l'échelon national en dehors de l'APHP en utilisant par exemple les données locales des Entrepôts de Santé et de voir si les patients pris en charge dans ces parcours sont bien pris en charge (efficacité des traitements, qualité du suivi, qualité de vie...).

II. Article publié dans JCEM en 2021 : Prevalence of enthesopathies in adults with X-linked hypophosphatemia : analysis of risk factors

Julia Herrou^{1, 5}, M.D., Axelle Salcion Picaud^{3, 5}, M.D., Louis Lassalle⁶, M.D., Laurence Pacot¹¹, M.D., Catherine Chaussain^{2,3,4}, DDS, Ph.D., Valérie Merzoug⁷, M.D., Agathe Hervé⁴, MBBS, Margaux Gadion⁴, MBBS, Anya Rothenbuhler^{3, 8, 9}, M.D., Peter Kamenický^{3, 10}, M.D., Ph.D, Christian Roux^{1,3,5}, M.D., Ph.D, Agnès Linglart^{3,8,9}, M.D., Ph.D, Martin Biosse Duplan^{2,3,4}, DDS, Karine Briot^{1,3,5}, M.D., Ph.D.

¹INSERM UMR 1153, Université de Paris, APHP.Centre, Cochin Hospital, Department of Rheumatology, Paris, France;

² Université de Paris, Medical and dental schools, Paris, France;

³ Reference center for rare diseases of the calcium and phosphate metabolism, OSCAR network for rare bone and calcium phosphate disorders;

⁴ APHP, Department of Odontology, Bretonneau Hospital, HUPNVS, Paris, France;

⁵ APHP centre, Department of rheumatology, Cochin hospital, Paris, France;

⁶ APHP, Department of radiology, Cochin Hospital, Paris, France;

⁷ APHP, Department of pediatric radiology, Bicêtre Paris Saclay Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁸ APHP, Department of endocrinology and diabetes for children, Bicêtre Paris Saclay Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁹ APHP, Plateforme d'expertise Paris Saclay maladies rares, Bicêtre Paris Saclay Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France;

¹⁰ Université Paris-Saclay, Inserm, Physiologie et Physiopathologie Endocriniennes, Le Kremlin-Bicêtre, France.

¹¹ APHP, Department of genetic, Cochin Hospital, Paris, France

Key words : osteomalacia, X-Linked Hypophosphatemia (XLH), enthesopathies, EOS® imaging, dental phenotype, alveolar bone loss.

Abstract : 250 words

Context. Enthesopathies are the determinant of a poor quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH).

Objective. To describe the prevalence of patients with enthesopathies and to identify the risk factors of having enthesopathies.

Design and setting. Retrospective study in the French Reference Center for Rare Diseases of the Calcium and Phosphate Metabolism between June 2011 and December 2020.

Patients. Adults XLH patients with full body x-rays performed using the EOS® low-dose radiation system and clinical data collected from medical records.

Interventions. None.

Main Outcome Measures. Demographic, PHEX mutation, conventional treatment and dental disease with the presence of enthesopathies.

Results. Of the 114 patients included (68% women, mean age 42.2±14.3 years), PHEX mutation was found in 105 patients (94,6%), 86 (78%) had been treated during childhood. Enthesopathies (spine and/or pelvis) were present in 67% of the patients (N=76). Patients with enthesopathies were significantly older ($p = 0,001$) and more frequently reported dental disease collected from medical records ($p = 0,03$). There was no correlation between the PHEX mutations and the presence of enthesopathies.

Sixty-two patients had a radiographic dental examination in a reference center. Severe dental disease (number of missing teeth, number of teeth endodontically treated, alveolar bone loss and proportion of patients with five abscesses or more) was significantly higher in patients with enthesopathies.

Conclusion. Adults XLH patients have a high prevalence of enthesopathies in symptomatic adults patients with XLH seen in a reference center. Age and severe dental disease were significantly associated with the presence of enthesopathies.

Introduction

X-linked hypophosphatemia (XLH) is a rare genetic disease (incidence approx. 1/20 000)¹⁻⁴. In 75-90% of the cases, XLH is due to mutations in the phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked (*PHEX*) gene leading to an inadequate production of fibroblast growth factor-23 (FGF23) by osteocytes⁴⁻¹⁰. As a consequence of elevated circulating FGF23 levels, the renal reabsorption of phosphate and the production of 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) are limited¹¹. Most, but not all, patients are diagnosed at the age of walking because of lower limb deformities, delayed walking and rickets (7-8). Children with XLH manifest with rickets and osteomalacia, short stature, bone pain, craniosynostosis and dental anomalies^{12,13}. In adulthood, the burden of disease is related to musculoskeletal symptoms due to osteomalacia, pseudofractures, osteoarthritis, and muscle weakness of lower limbs but also ossification of entheses (enthesopathies)¹⁴⁻¹⁶. This latter feature is a strong determinant of the altered quality of life in this population¹⁴.

These enthesopathies have been described at the spine, peripheral joints and tendons' insertion as Achille tendon or plantar fascia ligament and are responsible for chronic pain, stiffness and disability¹⁴. The prevalence of these different types of enthesopathies in adult XLH patients ranges between 30 and 100%^{14,17,18}, differing according to the characteristics of the population and the definition of enthesopathies. We distinguished the enthesopathy as a vertical ossification coming from the enthesis from osteophytes, defined as horizontal ossification coming from the joint between two vertebrae.

First of all, the clinical experience suggests that there is a great variability in the phenotype of the disease in adults with patients who tend to have pseudofractures and others with enthesopathies, without it being possible to predict which patients will develop enthesopathies. Moreover, there is a confusion in the literature between the different terms (enthesopathies, osteophytes, ossifications, and calcifications), which do not necessarily refer to the same structure involved^{17,19,20}.

These discrepancies require a better description of the profile of patients with enthesopathies and to identify the risk factors of having enthesopathies. Dental abnormalities are reported with higher frequency in adults than in children. Spontaneous endodontic abscesses occur in children and in adults whereas periodontitis, alveolar bone loss and tooth loss are increased in adults XLH patients and participate in reduced health-related quality of life¹⁴. The *PHEX* gene is also expressed in odontoblasts.

To our knowledge, no study assessed the severity of clinical phenotype with the severity of dental phenotype. Our hypothesis is that there is a link between the severity of the dental disease and the presence of enthesopathies.

The aim of our study was to describe the prevalence of enthesopathies in adults with X-linked hypophosphatemia and to identify the risk factors of having enthesopathies, with a special focus on dental phenotype.

Materials and Methods

Study design

We conducted a retrospective study in the reference center for rare diseases of the calcium and phosphate metabolism. The study was conducted according to the French regulations. The need for written consent is waived by French regulations in this type of retrospective study. Patients were orally informed of the study and their consent obtained. They have a right to withdraw from the study at any time by sending a correspondence to [http://recherche.aphp.fr/ eds/droit-opposition](http://recherche.aphp.fr/eds/droit-opposition).

Patients

We included all consecutive XLH patients' ≥ 18 years with a diagnosis of XLH defined by a *PHEX* mutation or variant of unknown significance in the patient or a family member with an appropriate X-linked dominant inheritance or a rickets with a hypophosphatemia with an excess of FGF23. Different high-throughput sequencing (NGS) technologies were used to detect *PHEX* variations in the five collaborating genetic diagnosis laboratories. The presence of the variants was verified using Sanger technique or MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Patients were referred by a specialist or consulting on their own in the Rheumatology Department for musculoskeletal features (pain/stiffness, disability) between June 2011 and December 2020. As a part of our routine procedure, all patients undergo at least one radiograph of the spine, pelvis and lower limbs for the management of musculoskeletal symptoms, which are prominent at the hips, pelvis and spine¹⁴. Radiographs were performed using the low-dose biplanar imaging system EOS® (EOS Imaging, Paris, France).

The types of mutation were classified as plausible truncating mutations (nonsense and frameshift), non-truncating mutations (missense and inframe) and exon loss (exon deletion one or more and splice mutation). Mosaic mutation was not included in the analysis.

The following variables were assessed for each patient using standardized interviews and physical exams conducted by the rheumatologist: age at visit, age at diagnosis, family history of XLH, history of orthopedic surgery of lower limbs, history of fracture, self-reported dental complications, persistence of lower limb deformities in adulthood, treatment during childhood with phosphate supplements and/or vitamin D analogs, current intake of phosphate and/or vitamin D analogs. Self-reported dental complications were reported by the patient and included periodontitis, teeth loss and/or endodontically treatment.

EOS® imaging analysis readers

EOS images were assessed by two readers specialized in the field of bone and joint diseases, one radiologist and one rheumatologist using a reading grid. Radiological and dental findings were evaluated in the blinded fashion as the X-rays readers did not know the results of the dental findings and as the dentists did know the presence of enthesopathies. However, the X-rays readers could access some clinical data as age and gender data but not medical data as they did not have access to the medical file. EOS® allows the acquisition of images of the entire skeleton, in a standing position, as a single “snapshot”, using low radiation doses of about 20-30% of that of standard X-rays in accordance with EURATOM 2013/59 recommendations ²¹.

They focused on some areas of the EOS® imaging: spine, pelvis and heels. The concordance between readers was tested using 10 EOS® images, yielding a concordance of 0.89 at the spine, 1.00 at the ischial site, 0.67 at the iliac crest, 1.00 at the acetabulum, 0.67 at the sacroiliac joint, 0.89 at the Achilles tendon and 0.78 for hip osteoarthritis.

In case of disagreement between the two readers, a third person (a pediatric radiologist experienced in reading of EOS® radiographs in children and adults) also analyzed the image and a consensus was reached between the three readers.

Reading grid

To describe the spine lesions, the reading grid was divided by spinal level into cervical, thoracic and lumbar spine. At each level, the reader noted the presence or absence of enthesopathy. The presence of enthesopathy was defined as a vertical ossification coming from the enthesis. If the ossification was thin, it was described as a syndesmophyte (figure 1A); if it was a coarse ossification (figure 1B), it was described as a bony bridge (hyperostosis-like disease). In addition, at each level, the reader noted the presence or absence of an osteophyte and its localization (anterior, posterior, lateral). An osteophyte was defined as a horizontal ossification coming from the joint between two vertebrae (figure 1C). Because of the EOS® did not systematically include the calcanei, Achilles tendon were visible on 74 radiographs.

For the description of peri-articular structural damage, the reader documented the presence or absence of enthesopathies at the Achilles tendon, iliac crests and ischial sites. We assessed the sacro-iliac joint damages (joint space widening and/or ankylosis) (figure 1D) and the hip osteoarthritis defined by the presence of osteophytes and/or joint space narrowing. Presence or absence of pseudofractures at lower limb were also documented by the reader. Pseudofracture was defined as a cortical infraction surrounded by a thickened periosteum.

Dental disease evaluation

A complete dental examination by a specialist in rare bone diseases was carried out on 62 of 114 patients. Radiographic examination used for dental evaluation were a panoramic radiograph or a cone beam computerized tomography (CBCT) or full mouth series of periapical radiographs. The dental findings was done in the blinded fashion of the EOS radiological findings. As the specialists had access to their medical files, the evaluation was not carried out blindly of the medical data (age, sex, treatments).

Number of teeth, number of missing teeth (except wisdom teeth), number of teeth treated endodontically and alveolar bone loss were collected. The teeth treated endodontically indirectly indicated the occurrence of dental abscesses. The percent of teeth treated endodontically was the number of teeth treated under the number of teeth present. As defined by Connor and al.²², severe dental disease was defined by a history of more than five dental abscesses (more than five teeth treated endodontically) or

by more than five missing teeth. The alveolar bone loss was used as a radiographic sign of periodontitis. Bone loss was classified as mild, moderate, or severe (bone loss $\leq 1/3$, $>1/3$ to $\leq 1/2$, or $>1/2$ of the root length, respectively)²³.

Statistical analysis

Descriptive statistical analyzes of the population and results were made using means and standard deviations. Descriptive analyzes were also realized according to the age of the patients (under 30, between 30 and 40, between 40 and 50 and over 50). One spinal enthesopathy or one pelvis enthesopathy was sufficient to be included in enthesopathies group. Spinal enthesopathy was defined as an ossification thin (syndesmophyte-like) or coarse. Factors associated with enthesopathies were assessed using multiple logistical regression. First model was adjusted on age because of the importance of age in the natural history of XLH. To identify the variables to be included in the multiple logistical regression, a step-by-step multiple regression was performed, using the stepAIC methods backward way. Variables from the model were progressively removed to obtain the lowest AIC. Age, history of lower limb surgery, dental disease (collected in medical records as yes or no), treatment during childhood with phosphate and/or vitamin D analogs, pseudofractures and hip osteophytes were the variables included in the multivariate model.

A good correlation, assessed with chi test, was found between self-reported dental complication and dental complication reported by dental examination ($p = 10^{-7}$).

Bivariate analysis was performed to assess association between dental disease assessed by a complete dental examination and the presence of enthesopathies. Then age adjusted and multivariate analyses were performed.

Multiple imputation was performed for missing data.

For all the analyses, a p value $< 0,05$ was considered significant. All analyses were performed on the statistical software R, version 3.5.2.

Results

1. Characteristics of the population

Of the 143 adults XLH patients from 114 families with a *PHEX* mutation or a related family member referred in rheumatology between June 2011 and December 2020, EOS® radiographs were performed for 114 patients (68% women, mean age 42.2 ± 14.3 years) and were analyzed for this study (**Table 1**).

PHEX mutation was performed for 111 adults. The types of mutation were “frameshift”, “nonsense”, “missense”, “splice”, “in-frame” and “deletion” for 12 (11,0%), 25 (22,9%), 19 (17,4%), 25 (22,9%), 3(2,8%) and 19 (17,4%) adults XLH patients respectively. Six of them had no mutation and 2 had a *PHEX* mutation notified in the medical file but the type of mutation was not found in the collaborating genetic diagnosis laboratories. We have categorized the types of mutation into truncating (40 (39,2%)), non-truncating (22(21,6%)) and exon loss (40(39,2%)).

For all patients with negative mutations, the absence of variants was verified using Sanger technique.

Eighty-six (77.5%) patients had been treated during childhood with phosphate supplements and/or vitamin D analogs. At the time of the study, 67 (59.8%) were still receiving phosphate supplements and/or vitamin D analogs.

Pseudofractures were found in 31 (27.4%) patients (mean age $42.8 (\pm 13.3)$ years). Hip osteoarthritis was found in 96 patients (84.2%) (mean age $44.8(\pm 13.7)$ years) with hip joint space narrowing and hip osteophytes in 71 (62.3%) and 89 (78.1%) patients respectively.

2. Prevalence of enthesopathies

Enthesopathies (spine and/or pelvis) were present in 76 patients (67%). Spinal enthesopathies were found in 60 patients (53%) and 44% had enthesopathies of pelvis. These ossifications were thin (syndesmophyte-like in SpA) in 48 patients (80%) and coarse in 45 (75%). 35 patients (58%) patients had spinal osteophytes. All patients with spinal osteophytes have spinal enthesopathies or pelvis enthesopathies except one who has only one lumbar osteophyte.

Of the 60 patients with the spinal enthesopathies, the average number of enthesopathies was 4.25 ± 3.04 per patient. Most of them were localized at the cervical (88%) or lumbar (65%) spine (vs 18% at the thoracic spine).

Fifty (44%) patients had peripheral enthesopathies localized at the ischial region (29%) or iliac crests (34%). Calcanei was visible on 74 radiographs. Enthesopathies were present on the Achilles tendon in 24 cases (32%).

3. Spondyloarthritis-like pattern

Among patients with enthesopathies, 48 (63%) patients had syndesmophytes which are thin bony structures observed in ankylosing spondylitis (AS). 13 (11%) of these patients had a complete sacroiliac ankylosis and 10 patients a joint space widening (8.8%), suggesting a radiographical diagnosis of AS.

4. Characteristics of patients with enthesopathies

The prevalence of syndesmophytes and spine bony bridges increased with age (figure 2). Indeed, we found them in 34% and 25% of patients between 30 and 40 years, in 54% and 41% of patients between 40 and 50 years and in 94% and 70% of patients over 50 years, respectively. Only two subjects below 30 years of age had spinal enthesopathies.

Patients with enthesopathies were significantly older (mean age of 47.4 vs 31.7 years old, $p < 0,0001$) and more frequently reported a delay of treatment initiation (age of onset of treatment of 14.0 vs 6.0 years old, $p=0.04$), a lower limb deformity (80% vs 60%, $p=0.03$), a history of lower limb surgery (75% vs 49%, $p=0.005$), dental complications (87% vs 54%, $p=0.003$) and less frequently received treatment during childhood with phosphate and/or vitamin D analogs (71% vs 89%, $p=0.03$) (Table 2). Patients with enthesopathies more frequently had pseudofractures (33% vs 16%), hip joint space narrowing (70% vs 47%) and hip osteophytes (91% vs 52%) assessed by the EOS imaging ($p=0.04$; $p=0.02$ and <0.0001 respectively).

Univariate analysis adjusted for age showed that some risk factors were associated with presence of enthesopathies (Table 2): pseudofractures, hip osteophytes, history of lower limb surgery and self-reported dental complications ($p=0.05$, 0.03, 0.02, and 0.01 respectively).

In multivariate analysis, age and self-reported dental disease were the only factors associated with the presence of enthesopathies (OR 1.09, IC (1.04-1.15), $p = 0.001$; OR 4.05, IC (1.22-14.6), $p = 0.03$ respectively).

The percentage in the various mutations' categories varied between 20 et 43% for the group enthesopathies and between 18 et 48% for the group without enthesopathies. We did not find an effect of mutational categories of PHEX on the development of enthesopathy in adult with XLH ($p=0,49$).

5. Dental disease and enthesopathies

Sixty-two patients had a complete dental evaluation (Table 3) This sample population was similar to characteristics of the study population (data not shown). Abnormal dental examination, defined by alveolar bone loss or dental treatment endodontically or by missing teeth was found in 54 patients (87%). Mean number of teeth was 24.3 (7.3), mean number of missing teeth was 5.2 (6.7) and mean number of teeth treated endodontically was 5.6 (5.4). 45% ($n=5$) had a normal dental examination before the age of 30 years.

Patients with enthesopathies had a significant higher number of missing teeth (mean of 6.5 vs 2.3, $p=0.02$), number of teeth treated endodontically (6.2 vs 4.2, $p=0.04$) and moderate to severe alveolar bone loss (40% vs 16%, $p=0.08$).

Severe dental disease defined by the prevalence of more than 5 abscesses or 5 missing teeth was higher in patients with enthesopathies (77% vs 47%, $p=0.02$). Age-adjusted and multivariate analysis were no longer significant (data not shown).

Patients with hip osteoarthritis ($n=55$, 89%) had a higher frequency of severe dental disease (more than 5 teeth treated endodontically or more than five missing teeth (73% vs 28%, $p=0.03$). Patients with pseudofractures ($n=12$, 19%) did not have associated severe dental disease (data not shown).

Alveolar bone loss

Forty-four patients (71%) had an alveolar bone loss (Table 4), classified as mild ($n=24$), moderate ($n=11$), or severe ($n=9$). Only one patient aged < 30 years presented with alveolar bone loss. Patients with alveolar bone loss (normal, mild, moderate and severe) were older (mean 27,8 vs 44,1 vs 48,7 vs

46,7 respectively, $p < 0,0001$), had a higher prevalence of enthesopathies (37% vs 75% vs 100% vs 67% respectively, $p = 0,005$), a higher number of enthesopathies (0,56 vs 3,17 vs 4,54 vs 2,78 respectively, $p=0,02$), a higher prevalence of hip joint space narrowing (31% vs 54% vs 82% vs 100% respectively, $p = 0,003$) and hip osteophytes (56% vs 87% vs 82% vs 100% respectively), $p = 0,03$. We did not find an effect of mutational categories of PHEX on the dental phenotype in adult with XLH ($p=0,11$).

Discussion

This is the largest study conducted in adult patients with XLH showing a high prevalence of enthesopathies with a radiographic assessment in symptomatic adult patients with XLH seen in a reference center. Age and severe dental disease were the main risk factors of having enthesopathies.

In our study, 67% of adult patients (mean age of 42 years) with XLH had at least one enthesopathy. According to our data, the disease develops during the 4th decade as only two patients <30 years displayed enthesopathies on radiographs.

We reported a higher prevalence of enthesopathies in the cervix and lumbar than in the thorax spines. Our explanation is that enthesophytes develop in areas with excess mechanical stress. The dorsal spine is probably less subjected to these constraints because it is less mobile due to the presence of the ribs.

In our first study conducted in 52 adult XLH, 64% of them had enthesopathies and we showed that enthesopathies were significantly associated with impaired quality of life¹⁴. In Skrinar et al. study, presence of enthesopathies was self-reported in 27% of participants¹⁸, a difference that can be explained by the method of data collection and an older population (mean age of 46 years)

Difference of prevalence of enthesopathies between studies can also be explained by the definition of enthesopathies. We observed in some patients coarse ossifications that can be observed degenerative diseases, e.g. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH). Both radiological types of enthesopathies can be observed within a single patient.

We payed careful attention of the differences between enthesopathies and osteophytes. In this population enthesopathies were more frequent than osteophytes. We also found that a high proportion of XLH adults had thin enthesopathies similar to syndesmophytes described in ankylosing spondylitis. This is relevant as some adult patients with XLH mimicked ankylosing spondylitis¹⁴. In our study, 49%

of adult XLH patients had radiological features that can be observed in ankylosing spondylitis, e.g. syndesmophytes, and/or sacro-iliac ankylosis. In adulthood, the diagnosis of XLH can be delayed because the radiological phenotype of enthesopathies can lead to the diagnosis of axial spondyloarthritis. Physicians should be aware of the different patterns of radiographic features to avoid misdiagnosis, eventually reach the diagnosis of XLH and avoid the use of inappropriate medications such as tumor necrosis factor inhibitors as previously reported ²⁴.

Moreover, from a pathophysiological perspective, the presence of syndesmophytes in a non-inflammatory disease illustrated that syndesmophytes formation is possible without inflammation but may be explained by other hypotheses like an excess of mechanical stress on poorly mineralized bone. Similar to adult patients with XLH, Hyp mice developed calcaneal enthesophytes, hip joint alterations, erosions of the sacroiliac joints and periarticular calcifications. Hyp mice provides a mouse model for X-linked hypophosphatemic rickets. We showed that these lesions were already present at month 3 and gradually worsened over time. Histological analyses confirmed the presence of bone erosions, calcifications and expansion of mineralizing enthesis fibrocartilage in Hyp mice, suggesting that new bone formation is driven by altered mechanical strain. Interestingly, despite a strong deformation of the curvature, none of the Hyp mice displayed enthesophyte at the spine²⁵. In a mouse model of ankylosing spondylitis, tail suspension limits the development of enthesophytes on lower limbs, suggesting a link between mechanical stress and bone formation in this inflammatory condition ²⁶. An elevated expression of FGFR3 and Klotho in the fibrocartilage where the enthesis mineralization starts was found in hypophosphatemic mice suggesting that high circulating levels of FGF-23 may have a role of the ossification of enthesis^{17,20}. Finally, recent experimental studies suggest that enhancing BMP and IHH (Indian hedgehog) signaling due to impaired 1,25 dihydroxyvitamin D activity in XLH is involved in the development of enthesopathy ^{25,27}.

In univariate analysis we found that patients with enthesopathies were significantly older and more frequently reported a delay of treatment initiation, a lower limb deformity, a history of lower limb surgery, dental complications and less frequently received treatment during childhood with phosphate and/or vitamin D analogs. They more frequently had pseudofractures, hip joint space narrowing and hip osteophytes assessed by the EOS. When we adjusted on age, self-reported dental complications,

pseudofractures and hip osteophytes remained significant. These data suggest that enthesopathies are associated with severity of osteomalacia and with other severe radiological manifestations (pseudofractures and hip osteoarthritis). After multivariate adjustment, age and self-reported dental complications disease were significantly associated with enthesopathies. We didn't find any association with the intake phosphate and vitamin D analogs treatment. This is in accordance with other studies suggesting that treatments do not seem prevent or worsen enthesopathies ²².

A study with hypophosphatemic mice found an exacerbation of mineralizing enthesopathy with the conventional treatment but that was not confirmed in clinical studies ²⁰.

We also found that the prevalence of enthesopathies increased with age, from 5% before 30 years up to 83% after the age of 50 years. We did not find factors to prevent the occurrence of enthesopathies such as a beginning of treatment before age of 2 or continued treatment after adolescence.

Dental disease was assessed by a single dentist expert in the field of rare bone diseases in 62 patients. So far studies described only self-reported dental manifestations in adult. Connor and al. presented dental manifestations in 52 XLH according to both medical records and extensive questioning of history and reported a history of more than 5 abscesses in 61,5% of patients ²². Our findings confirmed the high prevalence of past or present periodontitis and dental abscesses using a radiograph evaluation. A shorter duration of conventional treatment in childhood was associated with alveolar bone loss in univariate analysis. Conventional treatment prevents dental manifestations in childhood and improves dental mineralization ^{28,29}. In adulthood, continued supplementation could be beneficial on dental health. Continued conventional treatment during adulthood improved the periodontal health in 34 adults with XLH ²⁹. Two others studies reported a beneficial effect ^{22,28}. We did not find an association between conventional treatment and dental disease, probably because data on conventional treatment were collected retrospectively and not at the time of the dental examination.

We found that patients with enthesopathies had a higher number of missing teeth or teeth treated endodontically. Severe dental disease defined by the prevalence of more than 5 abscesses or 5 missing teeth was higher in patients with enthesopathies. Hip osteoarthritis was also associated with a severe dental disease but not pseudofractures; this result should be confirmed because of our sample size (but

only 12 events in this subgroup). Alveolar bone loss was also associated with severe radiological manifestations as hip osteoarthritis and enthesopathies but not with pseudofractures. To our knowledge, this is the first study to assess the association between the severity of radiological phenotype and the severity of dental disease in adult XLH. Our hypothesis is that the presence of enthesopathies which reflect severe disease is due to the severity of the osteomalacia, which also explains the severity of the dental involvement. These results are indeed important because they show that age is not the only determinant. And that we focused on enthesopathies and not osteophytes or other causes of ossification.

The strengths of our study are 1) the largest data base of adult patients with XLH. 2) the largest study with the EOS® radiographic assessment and an accurate reading by 2 readers specialized in the field. In these patients who likely have been exposed to multiple radiographs and are at high risk of rheumatological complications, EOS® can be considered as an interesting imaging too. 3) the largest dental description by an expert in bone rare disease derived from a clinical and radiographic examination.

The main limitation of this study is the data collected retrospectively in medical records, which lead difficulties to analyze the exposition to a medical treatment ,e.g. phosphate supplements and vitamin D analogs in a retrospective analysis spanning several decades of treatment intake. The results of the radiographic evaluation (presence of enthesopathies especially) were not known to the dentists and inversely, the X-rays readers did not know the results of the dental findings. However, the evaluators could have access to clinical data such as age and gender, and for dentists to their medical records, which might have biased the findings. Heels, upper limbs and knees could not be extensively analyzed through the EOS imaging approach.

Another limitation was that as a tertiary referral centre, we dealt with patients with more severe disease and our group of patients could have more disability than the average adult population affected with XLH. In vivo studies suggested the possible role of FGF 23 in the development of the ossification in the enthesis. Analyzes between the serum level of FGF 23 and the presence of enthesopathies would be of interest, but few FGF 23 assays was available (only for 28 patients).

In conclusion, using an accurate definition, we reported that 67% of adult XLH patients, consulting in a specialized center with a mean age of 42 years, had at least one enthesopathy at the spine and/or pelvis. Age and severe dental disease were significantly associated with the presence of enthesopathies. Because of the consequences of enthesopathies on quality of life, further studies are needed to understand the mechanisms and the risk factors of enthesopathies.

Acknowledgments:

The authors thank the five collaborating genetic diagnosis laboratories : (Hopital Sud, Rennes, France; Cochin hospital, Paris, France; CHU de Lille, Lille, France; Hopital Bicetre, Le Kremlin Bicetre, France; CHU de Poitiers, Poitiers, France).

Data Availability:

Some or all datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(1):1-9. doi:10.1007/s00774-011-0340-2
2. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811-816. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0275
3. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491-497. doi:10.1530/EJE-08-0818
4. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125-136. doi:10.1530/EJE-15-0515
5. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 2009;125(4):401-411. doi:10.1007/s00439-009-0631-z
6. Sabbagh Y, Jones AO, Tenenhouse HS. PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia. *Hum Mutat.* 2000;16(1):1-6. doi:10.1002/1098-1004(200007)16:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-J
7. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet.* 1995;11(2):130-136. doi:10.1038/ng1095-130
8. Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone.* 2015;79:143-149. doi:10.1016/j.bone.2015.05.040
9. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, 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):E352-357. doi:10.1210/jc.2010-0589
10. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1846-1850. doi:10.1210/jc.2009-1671
11. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH) 2 D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet.* 2011;12(1):116. doi:10.1186/1471-2350-12-116
12. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388.

doi:10.1002/jbmr.340

13. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-30. doi:10.1530/EC-13-0103
14. Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):325-333. doi:10.1530/EJE-15-0661
15. Chesher D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. Published online February 19, 2018. doi:10.1007/s10545-018-0147-6
16. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(2):108-119. doi:10.1007/s00223-010-9373-0
17. Liang G, Katz LD, Insogna KL, Carpenter TO, Macica CM. Survey of the enthesopathy of X-linked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif Tissue Int*. 2009;85(3):235-246. doi:10.1007/s00223-009-9270-6
18. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1321-1334. doi:10.1210/js.2018-00365
19. Gjørup H, Sonnesen L, Beck-Nielsen SS, Haubek D. Upper spine morphology in hypophosphatemic rickets and healthy controls: a radiographic study. *Eur J Orthod*. 2014;36(2):217-225. doi:10.1093/ejo/cjt050
20. Karaplis AC, Bai X, Falet J-P, Macica CM. Mineralizing enthesopathy is a common feature of renal phosphate-wasting disorders attributed to FGF23 and is exacerbated by standard therapy in hyp mice. *Endocrinology*. 2012;153(12):5906-5917. doi:10.1210/en.2012-1551
21. Alejo L, Corredoira E, Sánchez-Muñoz F, et al. Radiation dose optimisation for conventional imaging in infants and newborns using automatic dose management software: an application of the new 2013/59 EURATOM directive. *Br J Radiol*. 2018;91(1086):20180022. doi:10.1259/bjr.20180022
22. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3625-3632. doi:10.1210/JC.2015-2199
23. van der Velden U. Purpose and problems of periodontal disease classification. *Periodontol 2000*. 2005;39:13-21. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00127.x
24. Akkus S, Tamer MN, Yorgancigil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2001;20(6):239-242.
25. Liu ES, Martins JS, Zhang W, Demay MB. Molecular analysis of enthesopathy in a mouse model of hypophosphatemic rickets. *Dev Camb Engl*. 2018;145(15). doi:10.1242/dev.163519
26. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone

formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437-445. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203643

27. Liu ES, Martins JS, Raimann A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D alone improves Skeletal Growth, Microarchitecture and Strength in a Murine model of XLH, despite enhanced FGF23 expression. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2016;31(5):929-939. doi:10.1002/jbmr.2783

28. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues J-J, 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):324-331. doi:10.1067/mpd.2003.119

29. Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res*. 2017;96(4):388-395. doi:10.1177/0022034516677528

Table 1 : Baseline characteristics of the adult XLH patients

Variables	XLH
Clinical characteristics	
Patients (n)	114
Age (years), mean (SD)	42,20 (14,3)
Gender (n) (% female)	78 (68,1)
Family history of XLH (n) (%)	70 (64,2)
History of orthopedic lower limbs surgery (n) (%)	73 (66,4)
Age at diagnosis	9,40 (14,9)
Treatment during childhood (n) (%)	86 (77,5)
Age of onset of treatment, mean (SD)	11,60 (17,4)
Years of treatment as child, mean (SD)	12,68 (4,9)
Discontinuation of treatment during end of adolescence (n, %)	37 (45,1)
Time since diagnosis (years), mean (SD)	32,50 (15,5)
History of reported pseudofractures (n) (%)	34 (31,2)
Deformations of lower limbs (n) (%)	80 (72,7)
Dental complications (n) (%)	78 (76,4)
Current treatment	
Phosphate supplements (n) (%)	67 (59,8)
Vitamin D analogs (n) (%)	67 (59,8)
Types of mutation (N=109)	
Frameshift (n) (%)	12 (11,0%)
Nonsense (n) (%)	25 (22,9%)
Missense (n) (%)	19 (17,4%)
Splice (n) (%)	25 (22,9%)
In-frame (n) (%)	3 (2,8%)
Deletion (n) (%)	19 (17,4%)
No mutation (n) (%)	6 (5,5%)
Radiological data	
Enthesopathy (n) (%)	76 (66,7)
Syndesmophytes (n) (%)	60 (52,6)
Thin (n) (%)	48 (80)
Bony spur (n) (%)	46 (76)
Osteophytes (n) (%)	35 (30,7)
Location of enthesopathies	
Cervical enthesopathies (n) (%)	58 (50,9)
Osteophytes (n) (%)	14 (12,3)
Syndesmophytes (n) (%)	53 (46,5)
Thoracic enthesopathies (n) (%)	24 (21,1)
Osteophytes (n) (%)	19 (16,6)
Syndesmophytes (n) (%)	11 (9,6)
Lumbar enthesopathies (n) (%)	44 (38,6)
Osteophytes (n) (%)	18 (15,8)
Syndesmophytes (n) (%)	39 (34,2)
Pelvic enthesopathies (n) (%)	50 (43,8)
Iliac crest enthesopathies (n) (%)	39 (34,2)
Ischial region (n) (%)	33 (28,9)
Calcanei enthesopathies (n) (%)	24 (32)
Number of spinal osteophytes (n) (%)	3 (2,63)
Number of spinal syndesmophytes (n) (%)	4,25 (3,0)
Number of spinal enthesopathies (n) (%)	5,54 (4,2)
Pseudofractures (n) (%)	31 (27,4)
Hip osteoarthritis (n) (%)	71 (62,3)
Hip osteophytes (n) (%)	89 (78,1)

Table 2 : Characteristics of patients with or without enthesopathies. Age-adjusted and multivariate-adjusted multiple logistical regression models of the relationship between clinical and radiological data and the presence of enthesopathies.

Variables	XLH with enthesopathy (n=76)	XLH without enthesopathy (n=38)	p	p adjusted on age	p multivariate analysis
Clinical characteristics:					
Gender (women) n (%)	52 (68,4)	26 (68,4)	1	0,81	
Age (years) (mean ±SD)	47,4 (13,2)	31,7 (10,0)	< 0,0001		0,001
Age at diagnosis (years) (mean ±SD)	11,2 (16,8)	5,9 (9,9)	0,26	0,63	
Age of onset of treatment, mean (SD)	14,5 (19,7)	6,0 (10,1)	0,04	0,76	
Family history of XLH, n (%)	47 (65,3)	23 (62,1)	0,75	0,78	
History of lower limb surgery, n (%)	55 (75,3)	18 (48,6)	0,005	0,02	0,17
Dental complications, n (%)	60 (86,9)	18 (54,5)	0,0003	0,01	0,03
Deformations of lower limbs, (n, %)	58 (79,5)	22 (59,5)	0,03	0,16	
Treatment data:					
Treatment during childhood, (n, %)	52 (71,2)	34 (89,5)	0,03	0,43	0,16
Current treatment with phosphate and/or vitamin D analogs (n, %)	47 (63,5)	20 (52,6)	0,27	0,65	
Discontinuation of treatment at the end of the adolescence n (%)	25 (50)	12 (37,1)	0,27	0,43	
Age of onset of treatment before 2 years (n) (%)	29 (43,3)	17 (48,6)	0,61	0,28	
Radiological data :					
Pseudofractures, n (%)	25 (33,3)	6 (15,8)	0,04	0,05	0,28
Hip joint space narrowing (n) (%)	53 (69,7)	18 (47,3)	0,02	0,25	
Hip osteophytes (n) (%)	69 (90,8)	20 (52,6)	< 0,0001	0,03	0,09
Categories of mutation					
Truncating (n) (%)	24 (35,3)	16 (47,1)			
Non truncating (n) (%)	15 (22,1)	7 (20,6)			
Exon loss (n) (%)	29 (42,6)	11 (32,4)			
			0,49		

Table 3: Bivariate analysis of the relationship between dental phenotype and enthesopathies.

Variables	XLH with enthesopathy (N = 43)	XLH without enthesopathy (N = 19)	P
Clinical characteristics:			
Gender (women) n (%)	27 (62,8)	10 (52,6)	0,45
Age (years) (mean ±SD)	45,6 (11,4)	31,9 (9,5)	<0,0001
Treatment during childhood, n (%)	32 (76,2)	17 (89,5)	0,23
Number of treatment years during childhood	11,6 (4,9)	14,4 (4,12)	0,03
Dental phenotype:			
Number of missing teeth (mean ±SD)	6,47 (7,55)	2,26 (3,0)	0,02
No bone loss, n (%)	6 (14,0)	10 (52,6)	0,003
Moderate to severe alveolar bone loss, n (%)	17 (39,5)	3 (15,8)	0,08
Number of teeth treated endodontically (mean ±SD)	6,17 (5,2)	4,21 (5,8)	0,04
Percent of teeth treated endodontically (mean ±SD)	29,0 (26,4)	16,2 (23,1)	0,02
More than 5 abscesses or more than 5 missing teeth, n (%)	33 (76,7)	9 (47,4)	0,02

Table 4: Clinical and radiological factors associated with alveolar bone loss, ANOVA for continue variables and Chi 2 test for dichotomous variables.

Variables	Normal (N=16)	Mild (N=24)	Moderate (N=11)	Severe (N=9)	p
Age (mean ±SD)	27,8 (9,18)	44,1 (9,73)	48,7 (11,3)	46,7 (9,39)	< 0,0001
Sexe, n (%)	10 (62,5)	13 (54,2)	5 (45,5)	7 (77,8)	0,49
Treatment during childhood, n (%)	14 (87,5)	21 (87,5)	7 (70%)	6 (66,7)	0,37
Number of years of treatment during childhood, (mean ±SD)	14,9 (2,82)	12,5 (4,26)	14,3 (3,14)	8,57 (6,4)	0,01
Treatment during adulthood, n (%)	11 (68,8)	11 (47,8)	8 (80)	4 (44)	0,22
Enthesopathies					
Enthesopathies, n (%)	6 (37,5)	18 (75)	11 (100)	6 (66,7)	0,005
Number of spinal enthesopathies, n (%)	0,56 (1,55)	3,17 (3,81)	4,54 (3,70)	2,78 (3,63)	0,02
Pseudofractures, n (%)	1 (6,2)	6 (25)	3 (27,3)	2 (22,2)	0,45
Persistence of lower limb deformity, n (%)	9 (56,2)	18 (78,3)	9 (90)	9 (100)	0,053
Hip joint space narrowing, n (%)	5 (31,2)	13 (54,2)	9 (81,8)	9 (100)	0,003
Hip osteophytes	9 (56,2)	21 (87,5)	9 (81,8)	9 (100)	0,03
Dental abnormalities					
Number of teeth treated endodontically, n (%)	1,62 (2,15)	8,12 (5,75)	6,72 (5,78)	5,5 (3,93)	0,001
Number of missing teeth, n (%)	0,75 (1,39)	3,04 (3,05)	7,27 (6,0)	10,7 (7,1)	< 0,0001
More than 5 abscesses and 5 missing teeth, n (%)	3 (18,8)	20 (83,3)	8 (72,7)	9 (100)	< 0,0001
Categories mutation					
Truncating	9 (34,6)	10 (38,5)	3 (11,5)	3 (11,5)	0,11
Non truncating	2 (22,2)	1 (11,1)	5 (55,5)	0 (0)	
Exon loss	5 (26,3)	7 (36,8)	3 (15,8)	4 (21,0)	

Table 5 : Correlation between genotype and phenotype in patients with XLH.

	Truncating mutation (N=40)	Non-truncating mutation (N=22)	Exon loss or splice mutation (N=40)	p
Gender (women) n (%)	26 (65%)	15(68,2%)	30(75%)	0,61
Age (years) (mean ±SD)	40,3 (15,4)	45,9 (14,1)	42,2 (14,11)	0,35
Dental complications, n (%)	25 (75,7%)	16 (76,2%)	29 (80,6%)	0,87
Deformations of lower limbs, (n, %)	28 (75,7%)	14 (63,6%)	28 (71,8%)	0,61
Enthesopathy, n (%)	24 (60%)	15 (68,2%)	29 (72,5%)	0,49
Pseudofractures, n (%)	11 (27,5%)	7 (31,8)	10 (25%)	0,85
Hip joint space narrowing (n (%))	22 (75,6%)	14 (76,2%)	27 (67,5%)	0,50
Hip osteophytes (n) (%)	28 (70%)	18 (81,8%)	35 (87,5%)	0,15

Figure 1 : Different types of spine enthesopathies and sacro iliac ankylosis

- A. Enthesopathies of the lumbar spine : thin ossification of anterior vertebral ligament;
- B. Enthesopathies of the lumbar spine : coarse ossification of anterior vertebral ligament;
- C. Osteophytes of the lumbar spine;
- D. Sacro iliac ankylosis

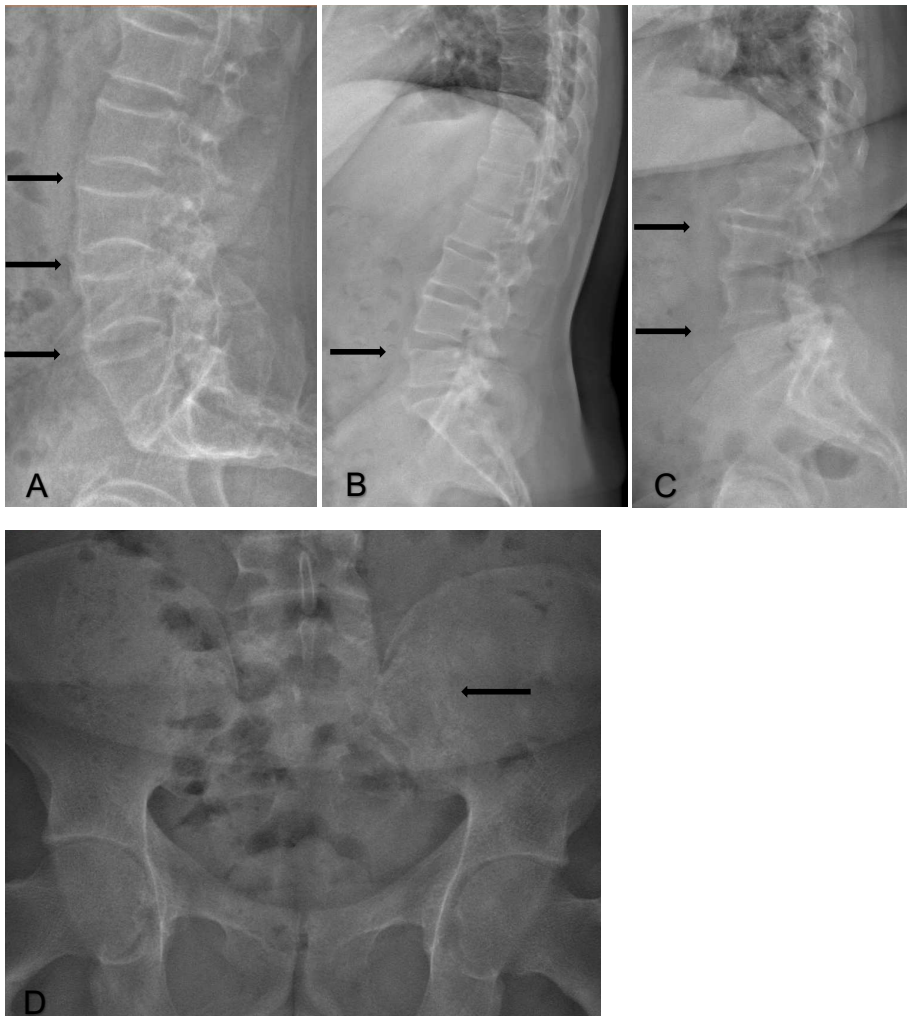
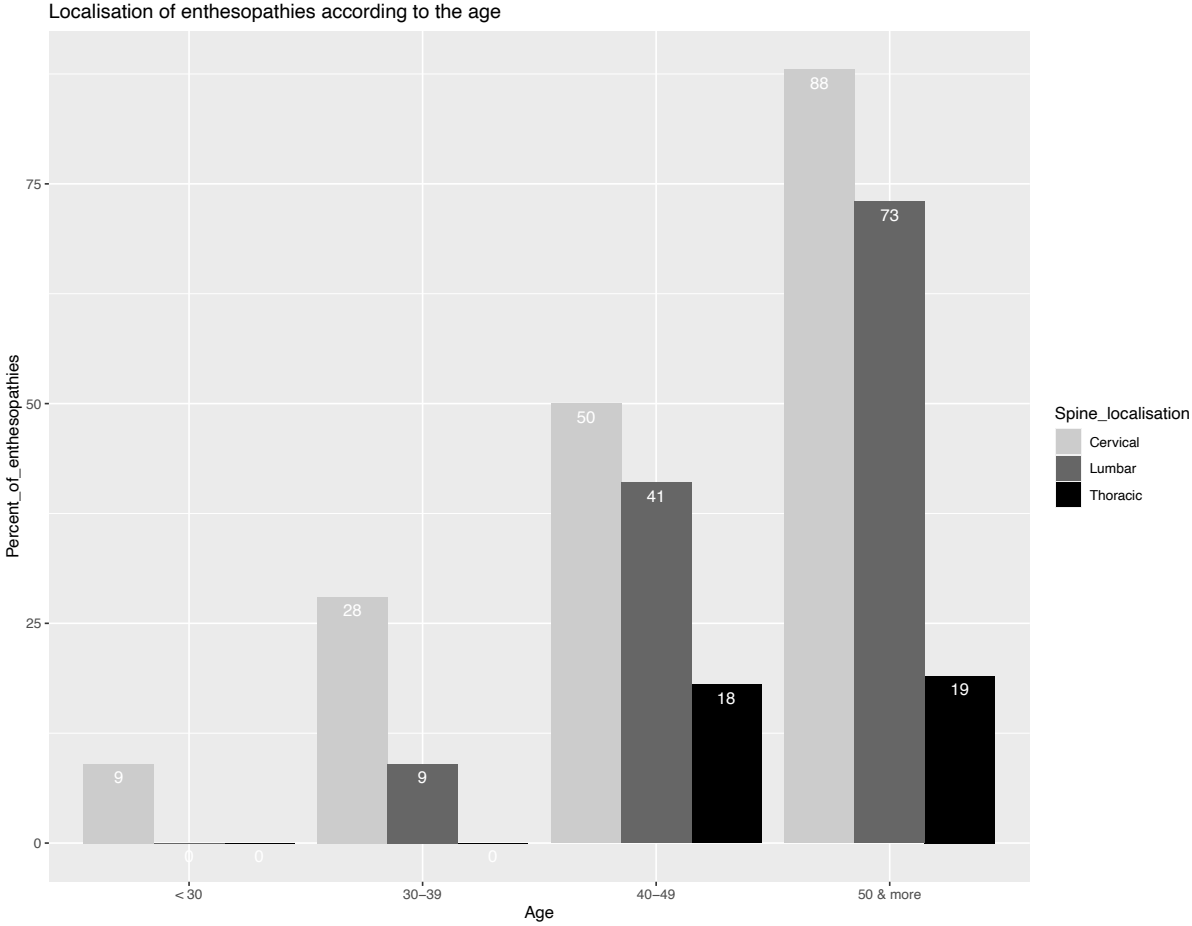


Figure 2 : Percent of patients with at least one enthesopathy according to age and to localization.



III. Article publié dans JCEM en 2023 : Development of spinal enthesopathies in adults with X-linked hypophosphatemia.

Julia Herrou^{1,2}, M.D., Jacques Fechtenbaum², M.D., Ph.D, Anya Rothenbuhler^{3,4,5}, M.D., Peter Kamenický^{3, 6}, M.D., Ph.D, Christian Roux^{1,2,3}, M.D., Ph.D, Agnès Linglart^{3, 4, 5}, M.D., Ph.D, Karine Briot^{1,2,3}, M.D., Ph.D.

ORCID number Julia HERROU : 0000-0002-7618-9503

¹INSERM UMR 1153, Université de Paris-Cité, AP-HP.Centre, Cochin Hospital, Department of Rheumatology, Paris, France;

² AP-HP centre, Department of rheumatology, Cochin hospital, Paris, France;

³ Reference center for rare diseases of the calcium and phosphate metabolism, OSCAR network for rare bone and calcium phosphate disorders;

⁴ AP-HP, Department of endocrinology and diabetes for children, Bicêtre Paris Saclay Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁵ APHP, Plateforme d'expertise Paris Saclay maladies rares, Bicêtre Paris Saclay Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁶ Université Paris-Saclay, Inserm, Physiologie et Physiopathologie Endocriniennes, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Disclosures Summary : No grant has been received for this study.

Contact author Karine Briot, INSERM U1153, Paris, France, Cochin hospital, 27 rue du Faubourg saint Jacques 75014 PARIS, +33158412584, karine.briot@aphp.fr

Key words : osteomalacia, X-Linked Hypophosphatemia (XLH), enthesopathies, EOS® imaging,

Abstract 245 words:

Context. Musculoskeletal complications are the main manifestations in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH). Enthesopathy significantly impairs quality of life.

Objective. To identify the risk factors associated with the development and progression of spinal enthesopathies in adults with XLH.

Design and setting. We conducted a retrospective study in the French Reference Center for Rare Diseases of the Calcium and Phosphate Metabolism.

Patients. Adults XLH patients with 2 EOS® imaging performed at least two years apart at the same center between June 2011 and March 2022. The progression of enthesopathies was defined as a new enthesopathy at least 1 intervertebral level in patients with or without presence of enthesopathy at baseline.

Interventions. None.

Main Outcome Measures. Demographic, treatment, PHEX mutation with the progression of enthesopathies.

Results: Fifty-one patients (66.7% of women, mean age 42.1±13.4 years) underwent 2 EOS imaging with an average interval of 5.7 (± 2.31) years.

Progression of spinal enthesopathies was observed in 27 (52.9%) patients. In univariate analysis, patients with a progression of spinal enthesopathies were significantly older ($p < 0.0005$), were significantly older at treatment initiation ($p=0.02$), presented with dental complications ($p=0.03$), received less frequently treatment during childhood with phosphate and/or vitamin D analogs ($p=0.06$) and presented more frequently hip osteoarthritis ($p=0.002$) at baseline. In multivariate analysis, none of these factors was associated with a progression of spinal enthesopathies.

Conclusion: This study confirms the high proportion of patients with a progression of spinal enthesopathies. Age seems to be the main factor associated with progression.

Introduction:

X-linked hypophosphatemia (XLH) is a rare bone disease due to mutations in the phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked (PHEX) gene leading to an excess of fibroblast growth factor-23 (FGF23)¹⁻⁷. The diagnosis is usually made in children with delayed walking, lower limb deformities, short stature and bone pain^{5,6,8}. In adulthood, the consequence of osteomalacia manifests as musculoskeletal symptoms ; osteoarthritis, pseudofractures and ossification of entheses (enthesopathies)⁹⁻¹⁴. This latter feature is a strong determinant of the altered quality of life in this population⁹.

Enthesopathies have been described at the spine (cervical, thoracic and lumbar), peripheral joints and tendons' insertion as Achille tendon or ischial tendon^{15,9}. The prevalence of these different types of enthesopathies in adult XLH patients ranges between 30 and 100% (differences due to different population characteristics and definitions of enthesopathies used in the studies) and increases with age^{9,12,13,15}. Before the age of 30 years, the prevalence of enthesopathies is very low, and increases thereafter especially at the cervical and lumbar spine¹⁵. The mechanisms underlying the development of enthesopathies in XLH remain unknown. Few studies considered the impact of conventional treatment on the presence of enthesopathy and concluded that treatment did not promote nor prevent enthesopathy^{16,17}. In an observational study including 52 patients with XLH, a longer total treatment duration was not associated with either a reduction nor an increase in the number of enthesopathies¹⁶. Other clinical parameters need to be studied to understand the mechanisms of formation of enthesopathies.

In our precedent study which described the prevalence of enthesopathies and factors associated with the presence of enthesopathies in 114 patients, we found that age and severe dental disease were associated with the presence of enthesopathies¹⁵. Understanding the progression of this structural damage that severely affects patients' quality of life will change to management of patients with XLH.

The aim of our study was to identify the risk factors for developing spinal enthesopathies and their progression in adults with X-linked hypophosphatemia.

Materials and methods:

We conducted a retrospective study in the reference center for rare diseases of the calcium and phosphate metabolism. The study was conducted according to the French regulations¹⁸. Patients were orally informed of the study and their consent obtained. They have a right to withdraw from the study at any time by sending a correspondence to [http://recherche.aphp.fr/ eds/droit-opposition](http://recherche.aphp.fr/eds/droit-opposition).

Patients:

Patients with a confirmed diagnosis of XLH, defined by a PHEX mutation or variant of unknown significance or a family member with an appropriate X-linked dominant inheritance or rickets with hypophosphatemia and an excess of FGF23 were included.

Patients were referred by a specialist or consulted on their own in the Rheumatology Department for musculoskeletal features from June 2011 to March 2022. Radiographs were performed using the low-dose biplanar imaging system EOS® (EOS® Imaging, Paris, France) if the specialist considered it useful to carry out this examination. During the patient's medical follow-up, further imaging could be carried out to explore new or persistent musculoskeletal symptoms . Patients were included in the study if two EOS® imaging or radiographs at least two years apart were performed between June 2011 and March 2022 in the center (Figure 1).

The following variables were assessed for each patient using standardized interviews and physical exams conducted by the rheumatologist: age at visit, age at diagnosis, family history of XLH, genetic mutation, history of orthopedic surgery of lower limbs, history of fracture, self-reported dental complications, persistence of lower limb deformities in adulthood, treatment during childhood with phosphate supplements and/or vitamin D analogs, current intake of phosphate and/or vitamin D analogs, current intake of burosumab or no treatment. Burosumab is a fully human monoclonal antibody against FGF23, used in paediatric and adult X-linked hypophosphataemia. This treatment was available for some patients included in the phase 3 clinical trial (NCT02526160) during the study period. Patients were randomized to receive either burosumab at a dose of 1mg/kg monthly or placebo for 6 months and then all patients received treatment with burosumab monthly¹⁹. These patients had a EOS® imaging

before the inclusion with an average time of 30,5 months (+/-15)) in our center to evaluate structural damage and 6 months after the end of the study i.e. a duration of 7 years between the 2 EOS® exams. The types of mutation were classified as plausible truncating mutations (nonsense and frameshift), non-truncating mutations (missense and inframe) and exon loss (exon deletion one or more and splice mutation). Mosaic mutation were not included in the analysis.

Radiographic assessment:

EOS® images were assessed by two readers specialized in the field of bone and joint diseases, using a reading grid after training and adjudication. EOS® images were anonymized and were read blind to the chronological sequence, the medical clinical data and the treatment by the two readers, independently. EOS® radiographs allows the acquisition of images of the entire skeleton, in a standing position, as a single “snapshot”, using low radiation doses of about 20-30% of that of standard X-rays in accordance with EURATOM 2013/59 recommendations²⁰.

In case of discrepancy between the two readers, both readers repeated the assessment together and a consensus was found between them. Lastly, after lifting the blindness of the chronological order, a third reading was realized by the 2 readers to validate the progression spinal enthesopathies and to correct the EOS® radiographs images where an enthesopathy disappeared.

102 EOS® were assessed by the 2 readers, 51 EOS® at time T0 and 51 EOS® at time T1. The presence or absence (yes/no) of enthesopathy was noted in the reading grid at each intervertebral level at both cervical, thoracic and lumbar spine.

The progression of enthesopathies was defined as a new enthesopathy at least 1 intervertebral level in patients with or without presence of enthesopathy at baseline. The score mSASSS, usually used in ankylosing spondylosis, has not been assessed in XLH²¹. This score included erosion and squaring of vertebrae which were not described in XLH. Because of a long delay between the 2 EOS, we defined the progression of enthesopathies as the appearance of a new enthesophyte at least 1 intervertebral level. Kappa score of the presence of enthesopathies obtained were 0.58 at cervical spine, 0.60 at thoracic spine and 0,66 at lumbar spine. We also assessed hip osteoarthritis defined by presence of osteophytes

and the presence or absence of pseudofractures at lower limb. Pseudofracture was defined as a cortical infraction surrounded by a thickened periosteum.

Statistical analysis:

Descriptive statistical analyzes of the population and results were summarized as mean and standard deviation (SD) for continuous data and as n (%) for categorical data. Risk factors associated with progression of spinal enthesopathies were assessed using Pearson's chi-square for categorial variables and the Mann-Whitney U test was used for nonnormally distributed continuous variables. Different multiple logistical regression were performed: a first model was adjusted on age because of the importance of age in the natural history of XLH. Then variables significantly associated with the progression of spinal enthesopathies in univariate analysis were included in the multivariate logistical regression.

The factors associated with the development of enthesopathies were studied by bivariate analysis in a sub-group of patients, we selected patients without axial enthesopathy on the EOS® imaging at baseline. For all the analyses, a p value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed on the statistical software R, version 3.5.2.

Results:

1- Characteristics of the population

We included 51 patients with 2 EOS® imaging available and referred to rheumatology between June 2011 and March 2022 (66.7% women, mean age 42.1± 13.4 years) (table 1). The mean time between two EOS imaging was 5.7 (± 2.31) years. No difference in baseline characteristics was observed between patients XLH with 2 EOS® and patients XLH of our previous study having had 1 EOS® (N=65) (table 1).

PHEX mutation was available for 46 adults. The types of mutation were “frameshift”, “nonsense”, “missense”, “splice”, “in-frame” or “deletion” for 7 (15.2%), 10 (21.7%), 4 (8.7%), 14 (30.4%), 1 (2.2%) and 8 (17.0%) adults XLH patients respectively. Two of them had no mutation. We have

categorized the types of mutation into truncating (19 (41.3%)), non-truncating (5 (10.9%)) and exon loss (18 (39.1%)).

Forty-one (80.4%) patients had been treated during childhood with phosphate supplements and/or vitamin D analogs. 26 (51%) patients received phosphate and/or vitamin D analogs and 12 (23.5) received burosumab during the follow up between the 2 EOS® imaging. Mean duration of burosumab was 4.6 years (0.50).

At baseline, pseudofractures were found in 16 patients (31.4%) and hip osteoarthritis in 36 patients (70.6%).

2- Prevalence of enthesopathies and progression of spinal enthesopathies

At baseline, spinal enthesopathies were present in 28 patients (54.9%). Enthesopathies were present in 24 (47.1%), 6 (11.8%) and 18 (35.3%) patients at cervical, thoracic and lumbar spine respectively.

A progression of spinal enthesopathies was observed in 27 (52.9%) patients. Cervical, thoracic and lumbar progression were found in 19 (37.3%) , 13 (25.5%) and 18 (35.3%) patients respectively.

Seven (13.7%) patients had radiographic progression at all 3 sites.

Progression of enthesopathies according to the age is presented in Figure 2.

Two patients had a spinal enthesopathies progression before the age of 30, whereas 58,8%, 91,7% and 57,1% of patients had an axial enthesopathies progression between 30 and 40 years, 40 and 50 years and over 50 years respectively.

During the reading of the images, we were able to identify 2 types of ossifications:

- vertebral ossifications starting from the corner of the vertebra similar to the syndesmophytes described in spondyloarthritis (figure 3).

- enthesis ossifications at a distance from the corner of the vertebra suggesting a ossification which may subsequently fuse with the vertebra. This type of ossification was observed mainly at the cervical spine and was only once observed at the lumbar spine (figure 4).

3- Characteristics of patients with spinal enthesopathy progression

Patients with a progression of spinal enthesopathies were significantly older (mean age of 48.2 vs 35.2 years old, $p < 0,0005$) and more frequently reported a delay of treatment initiation (age of onset of treatment of 17.6 vs 4.4 years old, $p=0.02$), dental complications (92.3% vs 66.7%, $p=0.03$) and less frequently received treatment with phosphate and/or vitamin D analogs during childhood (70.4% vs 91.7%, $p=0.06$) (Table 2). Treatment was not associated with the progression of enthesopathies (neither no treatment nor conventional treatment nor burosumab), ($p=0.17$).

Patients with spinal enthesopathy progression more frequently had hip osteophytes (88.9% vs 50.0%, $p = 0.002$).

None of the variables were significant after adjustment for age. In multivariate analysis, no factor was associated with a progression of spinal enthesopathies.

4- Development of spinal enthesopathy

In a sub-group of 23 patients with a normal EOS® at spine at baseline, we assessed the risk of developing a first enthesopathy (table 3). Six (26.1%) patients developed one or more enthesopathies whereas no spinal enthesopathy was observed at baseline.

Older age (38.7 (SD 5.5) vs 31.0 years (SD 11.8), $p = 0.04$) was the only variable associated with development of a first enthesopathy.

Discussion:

The study showed that 50% of adult patients with XLH consulting in a tertiary center for musculoskeletal symptoms have spinal enthesopathies and more than 50% of them have a progression of spinal enthesopathies during a mean follow-up of 5.7 years. Of all the risk factors investigated, increased age was the only one associated with progression of spinal enthesopathies.

This study is the first to our best knowledge to assess the progression of spinal enthesopathies in patients with XLH. These data have been analyzed in blind of chronological sequence and of treatment received. Progression was mainly observed at the cervical (70.4%) and lumbar spine (66.7%). Prevalence and progression of thoracic enthesopathies are lower, as only 48% of patients had a progression at thoracic

spine. Our hypothesis is that enthesopathies develop at mobile segments. In a mouse model of ankylosing spondylitis, tail suspension limits the development of enthesophytes on lower limbs, suggesting a link between mechanical stress and bone formation in this inflammatory condition²².

A high prevalence of enthesopathies has already been described in previous studies^{9,14,15}. The prevalence of enthesopathies increases with age, during the 4th decade and enthesopathies are rare before the age of 30 years. These results are in accordance with our study, indeed, the progression of spinal enthesopathies was mainly observed in patients over the age of 30 and even more after the age of 40. We have not found other risk factors associated with the progression of enthesopathies.

Kato et al. also assessed complications in 25 adult patients with XLH. They found that a higher age and low bone alkaline phosphatase were associated with ossification of the spine²³. Interestingly, a higher number of ossifications was correlated with a higher-grade knee osteoarthritis. The deformation of the lower limbs and its consequences (knee and hip osteoarthritis) could play a role in the occurrence of enthesopathies. We did not show a significant association between lower limbs deformities and progression of axial enthesopathies but hip osteoarthritis was significantly associated with progression of axial enthesopathies in univariate analysis. Our hypothesis is that a "mechanical" factor could lead to the occurrence of enthesophytes. We found a significant association between hip osteoarthritis and spinal enthesopathy. This may be explained by "systemic" involvement, since hip osteoarthritis reflects structural severity, and by the prevalence of hip osteoarthritis. There may be a mechanical hypothesis that explains this association: changes in sagittal spinal balance and spinopelvic parameters but we did not explore them in this work. A recent study has assessed the biomechanical properties in hyp Mice. In normal loading conditions, enthesophyte developed normal mechanical properties whereas upon unloading the mineralization of fibrochondrocytes was reduced suggesting a compensatory adaptation to the soft bone matrix²⁴.

We were also interested in the impact of the treatment on the progression of axial enthesopathies. We found a higher proportion of patients treated by phosphorus and vitamin D analogue supplementation during childhood in patients with absence of progression. However, data on the duration of treatment during childhood were not available. Conventional treatment during adulthood was not associated with the progression of enthesopathies. These results could be explained by a higher proportion of patients

treated in childhood since the recent increase in knowledge and the availability of the conventional treatment in France in the 90s in XLH. This association disappeared after the multivariate adjustment including the age.

Similar to adult patients with XLH, Hyp mice developed calcaneal enthesophytes, hip joint alterations and periarticular calcifications²⁵. Hyp mice provide a mouse model for X-linked hypophosphatemic rickets. Cauliez et al. have assessed the impact of conventional treatment on adult bone and joints in this model²⁶. They showed that early or late conventional treatment improved bone trabecular microarchitecture with an increase of bone quantity (BV/TV, TbN) and structure (TbPf). They also showed that treatment partially prevented bone and joint complications, but failed to limit the development of enthesopathies. Treatment does not seem sufficient to prevent enthesopathy.

A new treatment for XLH has been developed in recent years, burosumab. This monoclonal antibody that targets excess circulating FGF23, has been developed for children²⁷ and adults¹⁹. This new treatment has demonstrated its efficacy in adults in restoring normal phosphatemia, healing of pseudofractures and an improvement in ambulatory function measured using the 6 minute walk test and quality of life questionnaires^{28,29}. However, the impact of burosumab treatment on the evolution of radiological data of osteoarthritis and enthesopathies has not been yet studied. In our study, we did not find a significant progression of enthesopathies during the treatment exposure period of burosumab. However only few patients were under burosumab limiting the power of this analysis. In addition, the follow-up is retrospective and the radiographs were not performed just before the start of burosumab

The strengths of our study are 1) the first study to assess the radiographic progression of spinal enthesopathies using two EOS® radiographic assessment and reading by 2 readers in blind of chronological sequence and of treatment received. 2) a large study of patients with XLH followed for several years.

The main limitation of this study is the data collected retrospectively in medical records, which lead difficulties to analyze the exposition to a medical treatment, i.e; phosphate supplements and vitamin D analogs in a retrospective analysis spanning several decades of treatment intake. Another limitation is that patients followed in our center are probably more severe and have more disability than the average adult affected with XLH because they consulted for musculoskeletal pain. Moreover, only few patients

had a second EOS® radiographic in our tertial center inducing a selection bias. Then, we decided to choose to evaluate the presence of a new enthesopathy at each intervertebral level, making the assumption that it would be difficult to see a variation in the size of an enthesopathy on an X-ray, and that enthesopathies once formed could evolve on their own account independently of therapy as it has been suggested in ankylosing spondylitis³⁰.

In conclusion, we reported a high proportion of patients with a progression of spinal enthesopathies (52.9%) with a mean follow up of 5.7years. This progression was mainly observed in cervical and lumbar spine. Age seems to be the main factor associated with the progression of enthesopathies and our study did not show any impact of the treatment. This parameter could be considered in the analysis of future results of new therapeutic strategies including burosumab.

Data Availability:

Some or all datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

Reference:

1. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):125-136. doi:10.1530/EJE-15-0515
2. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet*. 2009;125(4):401-411. doi:10.1007/s00439-009-0631-z
3. Sabbagh Y, Jones AO, Tenenhouse HS. PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia. *Hum Mutat*. 2000;16(1):1-6. doi:10.1002/1098-1004(200007)16:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-J
4. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(1):E1-9. doi:10.1152/ajpendo.00016.2003
5. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet*. 1995;11(2):130-136. doi:10.1038/ng1095-130
6. Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone*. 2015;79:143-149. doi:10.1016/j.bone.2015.05.040
7. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, 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):E352-357. doi:10.1210/jc.2010-0589
8. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-1388. doi:10.1002/jbmr.340
9. Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):325-333. doi:10.1530/EJE-15-0661
10. Chesher D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):865-876. doi:10.1007/s10545-018-0147-6
11. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(2):108-119. doi:10.1007/s00223-010-9373-0
12. Liang G, Katz LD, Insogna KL, Carpenter TO, Macica CM. Survey of the enthesopathy of X-linked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif Tissue Int*. 2009;85(3):235-246. doi:10.1007/s00223-009-9270-6
13. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked

- Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321-1334. doi:10.1210/js.2018-00365
14. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, et al. Musculoskeletal Features in Adults With X-linked Hypophosphatemia: An Analysis of Clinical Trial and Survey Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1249-e1262. doi:10.1210/clinem/dgab739
 15. Herrou J, Picaud AS, Lassalle L, et al. Prevalence of Enthesopathies in Adults With X-linked Hypophosphatemia: Analysis of Risk Factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):e224-e235. doi:10.1210/clinem/dgab580
 16. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3625-3632. doi:10.1210/JC.2015-2199
 17. Kato H, Okawa R, Ogasawara T, et al. Effect of conventional treatment on dental complications and ectopic ossifications among 30 adults with XLH. *J Clin Endocrinol Metab.* Published online December 16, 2022:dgac732. doi:10.1210/clinem/dgac732
 18. Le règlement général sur la protection des données - RGPD | CNIL. Accessed May 2, 2023. <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
 19. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-1393. doi:10.1002/jbmr.3475
 20. Dubousset J, Charpak G, Dorion I, et al. [A new 2D and 3D imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low-dose radiation and the standing position: the EOS system]. *Bull Acad Natl Med.* 2005;189(2):287-297; discussion 297-300.
 21. Heijde D, Braun J, Deodhar A, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018;58. doi:10.1093/rheumatology/key128
 22. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437-445. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203643
 23. Kato H, Koga M, Kinoshita Y, et al. Incidence of Complications in 25 Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3682-e3692. doi:10.1210/clinem/dgab282
 24. Macica CM, Luo J, Tommasini SM. The Enthesopathy of XLH Is a Mechanical Adaptation to Osteomalacia: Biomechanical Evidence from Hyp Mice. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(3):313-322. doi:10.1007/s00223-022-00989-7
 25. Faraji-Bellée CA, Cauliez A, Salmon B, et al. Development of Enthesopathies and Joint Structural Damage in a Murine Model of X-Linked Hypophosphatemia. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8.

doi:10.3389/fcell.2020.00854

26. Cauliez A, Zhukouskaya VV, Hilliquin S, et al. Impact of Early Conventional Treatment on Adult Bone and Joints in a Murine Model of X-Linked Hypophosphatemia. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:591417. doi:10.3389/fcell.2020.591417
27. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-1998. doi:10.1056/NEJMoa1714641
28. Briot K, Portale AA, Brandi ML, et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open.* 2021;7(3):e001714. doi:10.1136/rmdopen-2021-001714
29. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(3):271-284. doi:10.1007/s00223-019-00568-3
30. Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, et al. Spinal Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with TNF- α Blocking Therapy: A Prospective Longitudinal Observational Cohort Study. *PLOS ONE.* 2015;10(4):e0122693. doi:10.1371/journal.pone.0122693

Table 1: Baseline characteristics of the adult XLH patients

Variables	XLH patients with 2 EOS®	XLH patients with 1 EOS®
Clinical characteristics		
Patients (n)	51	65
Age (years), mean (SD)	42,1 (13,4)	42 (15.0)
Gender (n) (% female)	34 (66,7)	45 (69.2)
Family history of XLH (n) (%)	31 (63,3)	40 (61.5)
History of orthopedic lower limbs surgery (n) (%)	36 (70,6)	41 (63.1)
Age at diagnosis, mean (SD)	9,6 (15,6)	8.9 (14.2)
Treatment during childhood (n) (%)	41 (80,4)	50 (76.9)
Age of onset of treatment, mean (SD)	12,0 (17,7)	11 (17.2)
Current treatment		
Absence of treatment (n, %)	13 (25,5)	14 (21.5)
Phosphate and/or vitamin D analogs (n, %)	26 (51)	42 (64.6)
Burosumab (n, %)	12 (23,5)	9 (13.8)
Dental complications (n) (%)	38 (80,8)	44 (67.7)
Deformations of lower limbs (n) (%)	38 (74,5)	47 (72.3)
Radiological data at baseline		
Spinal enthesopathies (n) (%)	28 (54,9)	33 (50.8)
Cervical enthesopathies (n) (%)	24 (47,1)	31 (47.7)
Thoracic enthesopathies (n) (%)	6 (11,8)	12 (18.5)
Lumbar enthesopathies (n) (%)	18 (35,3)	23 (35.4)
Pseudofractures (n) (%)	16 (31,4)	19 (29.2)
Hip osteophytes (n) (%)	36 (70,6)	41 (63.1)

Table 2: Characteristics of patients with or without spinal enthesopathies progression. Age-adjusted and multivariate-adjusted multiple logistical regression models of the relationship between clinical and radiological data and the progression of enthesopathies.

Variables	Spinal enthesopathies progression (N=27)	Without spinal enthesopathies progression (N=24)	p	p adjusted on age	p multivariate analysis
Clinical characteristics:					
Gender (women) n (%)	17 (63,0)	17 (70,8)	0,55		
Age (years) (mean ±SD)	48,2 (10,6)	35,2 (13,1)	0,0005		0,08
Age at diagnosis (years) (mean ±SD)	14,3 (19,4)	4,4 (7,3)	0,02		
Age of onset of treatment, mean (SD)	17,6 (21,2)	5,8 (9,7)	0,02	0,29	0,84
Family history of XLH, n (%)	18 (69,2)	13 (56,5)	0,36		
History of lower limb surgery, n (%)	20 (74,1)	16 (66,7)	0,56		
Dental complications, n (%)	24 (92,3)	14 (66,7)	0,03	0,09	0,08
Deformations of lower limbs, (n, %)	22 (81,5)	16 (66,7)	0,23		
Treatment data:					
Treatment during childhood, (n, %)	19 (70,4)	22 (91,7)	0,06	0,17	0,79
Current treatment			0,17		
Absence of treatment (n, %)	7 (26)	6 (25)			
Phosphate and/or vitamin D analogs (n, %)	11 (40,7)	15 (62,5)			
Burosumab (n, %)	9 (33,3)	3 (12,5)			
Radiological data:					
Pseudofractures, n (%)	10 (37)	6 (25)	0,35		
Hip osteophytes (n) (%)	24 (88,9)	12 (50,0)	0,002	0,21	0,21
Categories of mutation:					
Exon loss (n) (%)	6 (22,2)	12 (50,0)	0,18		
Truncating (n) (%)	11 (40,7)	8 (33,3)			
Non truncating (n) (%)	5 (18,5)	0 (0)			

Table 3: Characteristics of patients with or without the development of spinal enthesopathies. Univariate analysis between clinical and radiological data and the progression of enthesopathies.

Variables	Development of spinal enthesopathies (N=6)	Absence of spinal enthesopathy (N=17)	p
Clinical characteristics:			
Gender (women) n (%)	4 (66,7)	12 (70,6)	1
Age (years) (mean \pm SD)	38,7 (5,5)	31,0 (11,8)	0,04
Age at diagnosis (years) (mean \pm SD)	11,2 (16,1)	3,7 (5,9)	0,64
Age of onset of treatment, mean (SD)	13,0 (19,4)	5,0 (8,3)	0,72
Family history of XLH, n (%)	3 (50)	9 (56,2)	1
History of lower limb surgery, n (%)	4 (66,7)	11 (64,7)	1
Dental complications, n (%)	6 (100)	8 (53,3)	
Deformations of lower limbs, (n, %)	5 (83,3)	12 (70,5)	1
Treatment data:			
Treatment during childhood, (n, %)	4 (66,7)	16 (94,1)	0,15
Current treatment			0,22
Absence of treatment (n, %)	1 (16,7)	5 (29,4)	
Phosphate and/or vitamin D analogs (n, %)	3 (50)	11 (64,7)	
Burosumab (n, %)	2 (33,3)	1 (5,9)	
Radiological data:			
Pseudofractures, n (%)	2 (33,3)	6 (35,3)	1
Hip osteophytes (n) (%)	4 (66,7)	7 (41,2)	0,37
Categories of mutation:			
Exon loss (n) (%)	2 (33,3)	6 (35,3)	0,93
Truncating (n) (%)	3 (50)	7 (41,2)	
Non truncating (n) (%)	0 (0)	0 (0)	

Figure 1 : Flow chart of the population of the study.

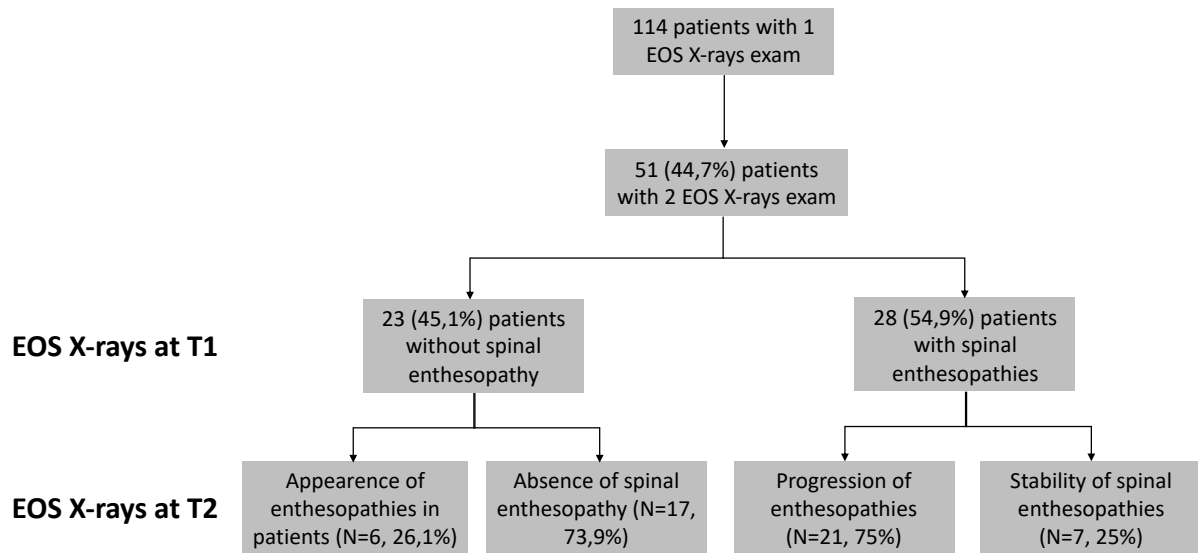


Figure 2 : Proportion of progression of enthesopathies by age at inclusion and by location ; cervical, thoracic or lumbar spine

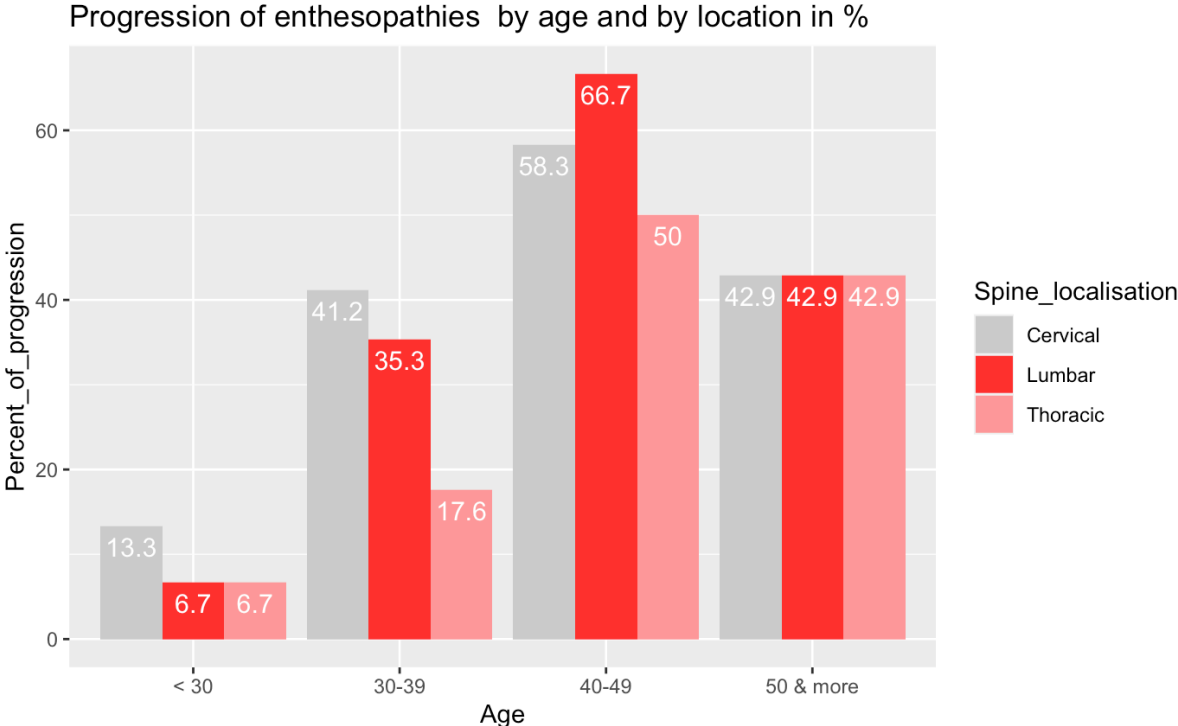


Figure 3 : progression of axial enthesopathies assessed with EOS imaging.
A- progression of enthesopathies in cervical spine in a 32-year-old patient at baseline ;
B- progression of enthesopathies in lumbar spine in a 38-year-old patient at baseline.

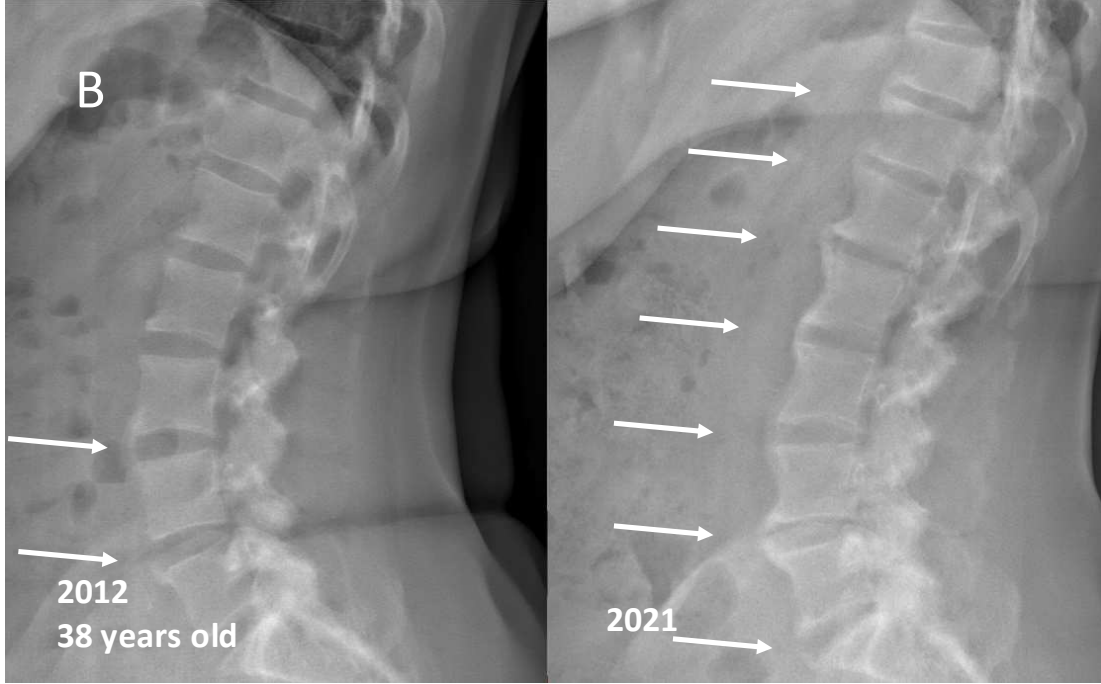
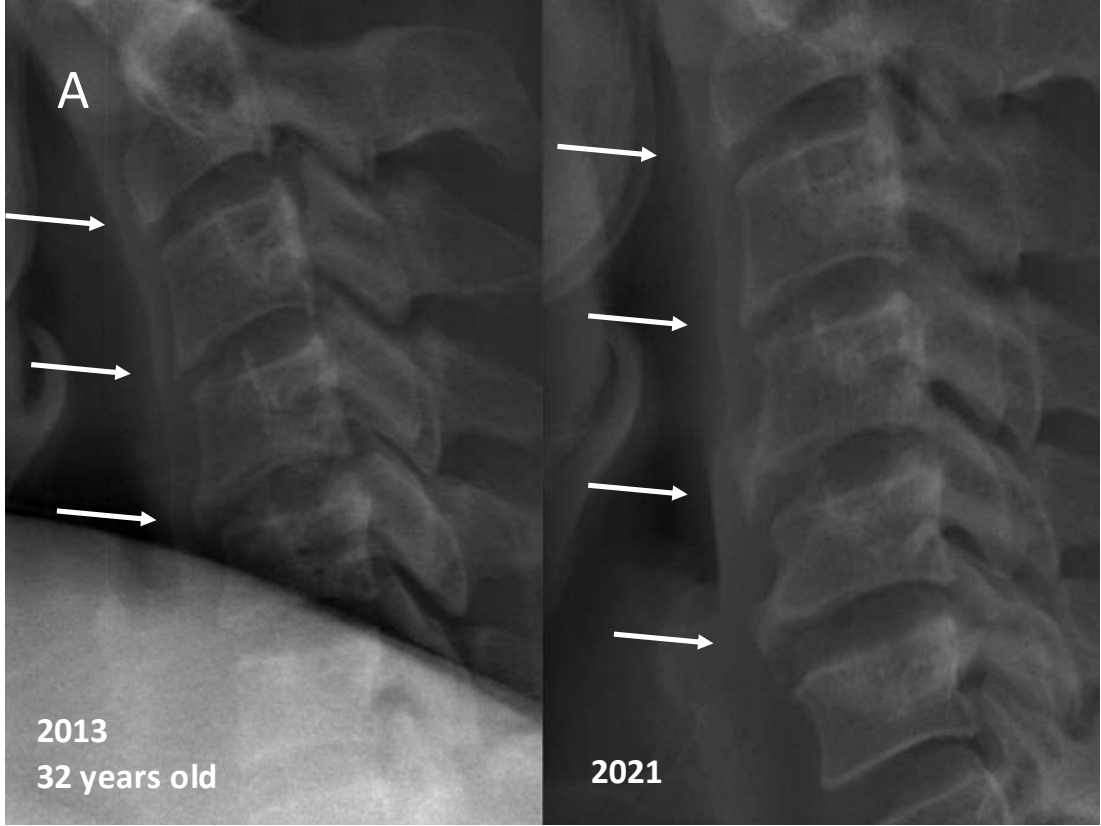


Figure 4 : entheses ossification at a distance from the corner of the vertebra suggesting a calcification at cervical spine in a 31-year-old patient at baseline.



IV. Discussion

Ce travail de thèse a cherché à actualiser les données épidémiologiques de l'hypophosphatémie liée à l'X en France. Il s'agit de la première estimation des données d'incidence et de prévalence du XLH en France chez les enfants et les adultes. Ces données sont similaires à celles de la littérature malgré des méthodes différentes d'identification des patients. En effet, l'absence de code CIM 10 rend difficile l'identification des patients atteints de XLH dans les bases de données. L'étude anglaise a utilisé un algorithme non validé pour grader la probabilité d'avoir un XLH en utilisant des données biologiques et thérapeutiques alors que l'étude danoise a utilisé la classification internationale des maladies à partir des codes se rapprochant du rachitisme^{17,18}. Les patients ont ensuite été identifiés et analysés grâce au numéro unique au Danemark pour retenir les cas de rachitisme hypophosphatémique. Nous avons de notre côté utilisé le code ORPHANET dans la BNDMR créée à la suite du plan Maladies Rares. Les données sont en général implémentées par les médecins ou les attachés de recherche clinique travaillant dans les centres de référence Maladies Rares du Calcium et du Phosphate. Les limites sont un risque de sous-estimation du nombre des patients suivis hors centres de référence parce que tous les cas n'ont pas été implémentés dans la base du fait d'un manque de temps et de moyens humains en particulier. Cependant, les données d'incidence et de prévalence retrouvées sont similaires à celles de la littérature. La prévalence est différente chez les enfants et les adultes. La prévalence des adultes est probablement sous-estimée dans notre étude. Ces résultats peuvent s'expliquer par une perte de suivi médical à l'âge adulte des patients atteints de XLH notamment ceux avec une forme clinique modérée, ou de formes plus sévères mais plus suivies entre la fin de l'adolescence et l'âge adulte. L'augmentation de la mortalité chez les patients XLH comparée à la population générale récemment décrite peut également être une explication. Deux études à notre connaissance, ont évalué la mortalité dans la population XLH^{18,89}. Dans l'étude anglaise, 9 cas sur 122 sont décédés sur un suivi moyen de 4,6 ans (2,1-8,6) à un âge moyen de 64 (IQR 58-74) ans. Le taux de mortalité était de 12,1 (IC95% 6,3-23,3)/1000 personnes-année. Dans la population contrôle, 1 patient XLH a été apparié à 4 contrôles selon l'âge, le sexe et les centres médicaux. Le taux de mortalité était de 4,2 (IC95% 2,84-8,09)/1000 personnes-année dans le groupe témoin et l'HR de 2,93 (IC95% 1,24-6,91). Les causes de décès des patients atteints de XLH étaient disponibles pour 4 d'entre eux : un cancer de prostate, un cancer de thyroïde, une pneumopathie et lié à

l'arthrose. La seconde étude parue en 2023 a utilisé la base de données de remboursement de l'assurance maladie coréenne pour évaluer la mortalité chez les patients atteints de XLH ou ayant une tumeur induisant une ostéomalacie (TIO). Une augmentation de la mortalité a également été retrouvée, (aHR 3.26 IC 95%, 1.83–5.81). Les causes de mortalité n'étaient pas détaillées. En revanche, les patients XLH présentaient un excès de risque de complications cardiovasculaires, et notamment d'infarctus du myocarde indépendamment des facteurs confondants (aHR 6.15; IC 95% 2.15–17.58). L'excès de mortalité dans le XLH pourrait s'expliquer par un effet délétère du FGF 23 sur divers organes. Une élévation du FGF 23 était associée à différentes pathologies comme une augmentation du risque d'hypertrophie ventriculaire gauche, de fibrillation atriale⁹⁰ et à une augmentation des accidents vasculaires cérébraux⁹¹. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données. Dans notre étude, 2 cas sont décédés ne permettant pas d'estimer la mortalité dans le XLH.

La diminution du délai au diagnostic est un des enjeux majeurs des plans Maladies Rares. Dans le XLH, le diagnostic est plus aisé dans les formes familiales. Dans les formes de novo, le délai au diagnostic est augmenté. 10 % des patients de notre étude ont un diagnostic à l'âge adulte. Ce chiffre est élevé et n'était pas connu dans la littérature. Ce résultat confirme la possibilité de faire le diagnostic à l'âge adulte devant un tableau de déformation des membres inférieurs, des enthésopathies rachidiennes avec un dosage de phosphatémie. Comme décrit précédemment les patients ont parfois eu d'autres diagnostics avant de retenir le diagnostic de XLH. L'échec des thérapeutiques notamment dans le diagnostic initial de spondylarthrite ankylosante doit faire reconsidérer le diagnostic. Il n'y a pas à notre connaissance de données sur la proportion de patients adultes XLH ayant eu un diagnostic erroné auparavant. Un registre international multicentrique, prospectif non interventionnel sur le XLH a été mis en place récemment et a inclus plus de 1200 patients atteints de XLH⁹². Ce registre pourrait permettre d'améliorer les connaissances sur le délai au diagnostic et les cas de novo diagnostiqués chez les patients adultes. Une analyse des données françaises de ce registre est prévue pour décrire le phénotype adulte, décrire les cas de novo et comparer les phénotypes avec histoire familiale et ceux diagnostiqués à l'âge adulte. Ce registre étant international, il permettra également de comparer l'épidémiologie de la maladie des différents pays.

Une large partie de notre travail a porté sur la prévalence des enthésopathies dans le XLH et les facteurs associés aux enthésopathies. Nous avons montré une prévalence élevée des enthésopathies (67%, moyenne d'âge 42 ans) chez des patients adultes symptomatiques (N=114). La prévalence des enthésopathies varie entre 30 et 100% et diffère selon les caractéristiques de la population et la définition des enthésopathies^{34,35,93}. Les enthésopathies étaient plus fréquemment retrouvées au rachis cervical et lombaire qu'au rachis thoracique. L'apparition des enthésopathies est observée après l'âge de 30 ans témoignant d'un processus lent et adaptatif. Les facteurs associés à la présence des enthésopathies après analyse étaient l'âge, les complications dentaires, les fissures et les ostéophytes de hanche. Ces données suggèrent que les enthésopathies sont associées à la sévérité de l'ostéomalacie et aux manifestations radiologiques sévères. La prise du traitement conventionnel par dérivés actifs de la vitamine D et supplémentation en phosphates n'était pas associée aux enthésopathies. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature⁵⁹. Dans les modèles murins, Cauliez et al. n'a pas montré de prévention des enthésopathies par le traitement conventionnel qu'il soit instauré précocement ou tardivement alors que le traitement était efficace sur l'ostéomalacie⁸⁴. Une étude a montré que le traitement conventionnel pouvait augmenter la prévalence des enthésopathies⁷⁸ mais avec des données plus contradictoires par la suite^{35,59}.

L'évaluation de la progression structurale des enthésopathies rachidiennes chez 51 patients a montré une progression des enthésopathies chez plus de 50% des patients avec enthésopathies initiales avec un suivi moyen de 5,7 ans. A notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer la progression structurale rachidienne chez les patients XLH.

L'âge était le seul facteur associé à la progression des enthésopathies rachidiennes. Kato et al. ont aussi évalué les complications chez 25 patients adultes avec un XLH⁹⁴. L'âge et les phosphatases alcalines osseuses étaient associés aux ossifications rachidiennes. Le nombre d'enthésopathies était corrélé au degré d'arthrose de genou. La déformation des membres inférieurs et ses conséquences pourraient jouer un rôle dans la survenue des enthésopathies.

L'hypothèse d'un stress mécanique de l'enthèse est la principale piste évoquée dans la survenue des enthésopathies. Des changements dans l'équilibre sagittal de la colonne vertébrale et des paramètres spinopelviques pourraient également expliquer la localisation des enthésopathies, mais nous ne les avons

pas explorés dans ce travail. Une étude récente a évalué les propriétés biomécaniques chez des souris hyp. Dans des conditions de charge normales, l'enthésophyte a développé des propriétés mécaniques normales alors que lors de la décharge, la minéralisation des fibrochondrocytes a été réduite, ce qui suggère une adaptation compensatoire à la matrice osseuse ostéomalacique⁸⁶.

Le traitement conventionnel par supplémentation en phosphore et dérivés actifs de la vitamine D ne semble pas associé à l'apparition/progression des enthésopathies. Il n'y a pas de données sur la prévention d'apparition ou d'aggravation des enthésopathies sous burosumab. Les essais cliniques contrôlés randomisés ont montré une amélioration du score de sévérité du rachitisme^{95,96} chez les enfants. Chez l'adulte, des biopsies trans iliaques ont été réalisées avant et après 1 an de traitement par burosumab. Une amélioration du volume osseux minéralisé était retrouvée⁹⁷. 100% des patients inclus dans l'essai de phase 3 du burosumab chez les adultes avaient des enthésopathies, rendant difficile de déterminer les patients avec apparition des enthésopathies. Par ailleurs, il n'y a pas eu de suivi radiographique des localisations d'enthésopathies en dehors des localisations connues à l'inclusion dans l'étude. L'amélioration de la minéralisation osseuse sous ce traitement, permettrait de diminuer les contraintes exercées par les tendons dans l'os faiblement minéralisé et donc peut être de limiter le développement des enthésopathies et des manifestations ostéo articulaires précoces. Plusieurs années encore sont nécessaires avant d'observer ces résultats.

Les forces de nos deux études sur les enthésopathies sont : 1) une large base de données de patients adultes atteints de XLH, 2) une évaluation radiographique dans une large population de patients en utilisant l'EOS et la lecture par 2 experts spécialisés dans la pathologie.

Les principales limitations de nos études sont des données collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux, limitant l'analyse des données notamment sur l'exposition au traitement conventionnel par phosphore et un-alpha dans l'enfance et à l'âge adulte. L'EOS ne permettait pas toujours d'avoir accès aux enthésopathies achilléennes. Enfin, la dernière limitation est que les études ont été réalisées à partir d'un centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore. Les patients adressés sont probablement plus sévères qu'une partie des patients atteints de XLH non suivis dans les centres de référence.

Les centres de référence et de compétence créés par les plans nationaux Maladies Rares ont amélioré considérablement la prise en charge des maladies rares. L'évaluation du parcours de soins des patients atteints de XLH et suivis à l'APHP a montré une prise en charge multidisciplinaire. Une large majorité des patients atteints de XLH sont suivis dans le centre de référence maladies rares. L'étude de la prise en charge des 723 patients XLH à partir des données de la BNDMR montre un suivi en région parisienne, ce qui sera peut être modifié par la nouvelle labellisation 2023 des centres de référence.

L'équipe de Raimann et al. insiste sur la nécessité de poursuivre et d'améliorer la prise en charge multidisciplinaire. En effet, malgré les nouvelles thérapeutiques, les patients restent symptomatiques (douleurs osseuses, enthésopathies et arthrose précoce, douleurs dentaires) nécessitant une prise en charge spécialisée⁸⁸. Ces résultats sont en accord avec une prise de conscience internationale visant à améliorer la prise en charge des maladies osseuses rares. Un article récent publié par Chandran et al rapporte les axes de développement du premier Sommet sur les maladies osseuses rares⁹⁸. Des stratégies à court terme et à long terme ont été proposées : 1) améliorer la sensibilisation et l'éducation, 2) tirer parti de la santé numérique, 3) travailler en collaboration, et 4) établir des lignes directrices.

Il existe plusieurs limites dans la recherche épidémiologique des maladies osseuses rares en France à partir des bases de données disponibles.

La BNDMR est une base nationale dont les objectifs sont multiples mais les données disponibles assez modestes. Le set de données minimal inclut des données obligatoires (identité, sexe, statut du diagnostic, type d'investigations réalisées, diagnostic approprié ou non, date des premiers symptômes, date du diagnostic). Sachant que l'âge des premiers symptômes et la date du diagnostic peuvent être complétés en « non déterminé » dans le set de données minimal, nous avons à peu près 1/4 de données « indéterminées ». Les données de la BNDMR sont implémentées par les médecins ou les attachés de recherche clinique (si disponibles dans le service) ce qui limite un remplissage optimal des fiches. Pour cette étude, nous avons contacté tous les centres de référence et de compétence des maladies rares du calcium et phosphate par mail afin de leur demander s'ils remplissaient les données de la BNDMR et de mettre dans la mesure du possible leurs données de patients atteints de XLH. Il manque à ce jour des moyens humains pour améliorer le remplissage optimal de cette base de données.

Quant à la recherche dans les bases de données de l'APHP (EDS) ou du SNDS, la principale limite est l'absence de code CIM-10 rendant l'identification des patients difficiles. Les données des patients atteints de XLH n'ont pas été étudiées dans le SNDS à ce jour à notre connaissance. Un des moyens d'identification pourrait être les données biologiques avec l'hypophosphatémie associées aux données de dispensation des dérivés actifs de la vitamine D, la supplémentation en phosphate ou le burosumab. Pour l'EDS, nous avons utilisé une recherche par mots clés, ce qui nous a permis d'identifier 323 patients. Les dossiers anonymisés ont ensuite été regardés un à un à partir d'une plateforme dédiée pour confirmer ou non les cas de XLH. Nous avons pu identifier 165 patients adultes suivis à l'APHP.

Il existe des questions épidémiologiques importantes auxquelles nous n'avons pas répondues.

La prise en charge de cette maladie chronique peut nécessiter une consommation des médicaments, de thérapeutiques antalgiques mais aussi des soins comme la kinésithérapie. Ce recours aux médicaments et ces besoins de soins de ville comme la rééducation ou le recours à des soins infirmiers ne sont pas connus. Ces données pourraient être évaluées à partir du chaînage des données de la BNDMR avec le SNDS (Système National des Données de Santé). Ce chaînage possible est prévu dans les mois à venir dans la base Health Data Hub.

La qualité de vie est altérée dans le XLH, cette altération est principalement liée aux complications rhumatologiques du XLH (douleurs liées à l'arthrose, aux enthésopathies...)^{26,73}. Le burosumab a montré son efficacité sur les scores de douleur, de raideur et les paramètres de marche¹⁴⁻¹⁶. Néanmoins, la qualité de vie pourrait être mieux évaluée sous traitement conventionnel ou burosumab à l'âge adulte. L'analyse des données de registre international XLH qui collecte les questionnaires de qualité de vie pourrait permettre de répondre à la question. Il existe également un projet de création d'une cohorte de patients atteints de XLH au sein de la cohorte COMPARE (la Communauté de Patients pour la Recherche) pour évaluer le fardeau lié à la maladie, aux traitements.

V. Conclusion

En conclusion, l'hypophosphatémie liée à l'X est la cause la plus fréquente de rachitisme d'origine génétique. Sa prévalence en France est estimée à 1.07 pour 100 000 personnes (IC95%[0.99 - 1.15]) et l'incidence à 2.1 pour 100 000 naissances.

La prise en charge des maladies rares a été améliorée par les plans nationaux Maladies Rares. Le délai au diagnostic reste long (plus de 10 ans chez certains patients), 10% des patients XLH ont un diagnostic à l'âge adulte. Toute déformation des membres inférieurs doit entraîner un dosage de la phosphatémie.

La prévalence des enthésopathies chez les patients XLH est élevée après l'âge de 30 ans et augmente avec l'âge. L'âge semble être le principal facteur associé à la présence et à la progression des enthésopathies. Le traitement conventionnel n'était pas associé à la prévention des enthésopathies. La physiopathologie reste imparfaitement comprise, l'enthèse des souris Hyp présente des chondrocytes hypertrophiques qui semblent impliqués dans l'ossification ligamentaire pathologique. L'hypothèse principale est une adaptation aux contraintes mécaniques aberrantes au niveau de l'enthèse qui s'insère dans un os pathologiquement mou.

Les conséquences sur la qualité de vie sont sévères. La prise en charge des patients XLH (surtout chez les enfants) a été considérablement améliorée par le développement du burosumab. Les prochaines années nous permettront d'évaluer les bénéfices de cette nouvelle thérapie et si le risque de complications ostéoarticulaires à un âge précoce est diminué.

Les centres de référence et de compétence sont répartis dans toute la France pour favoriser la prise en charge des maladies rares et améliorer le parcours de soins. La prise en charge du XLH est multidisciplinaire et se réalise à l'APHP dans le cadre des centres de références. Ces résultats doivent être confirmés à l'échelle nationale.

VI. Références

1. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):312-318. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03919.x
2. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet*. 2012;57(7):453-458. doi:10.1038/jhg.2012.56
3. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1656-1663. doi:10.1056/NEJMoa020881
4. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(1):E1-9. doi:10.1152/ajpendo.00016.2003
5. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008;23(6):939-948. doi:10.1359/jbmr.080220
6. Sitara D, Kim S, Razzaque MS, et al. Genetic evidence of serum phosphate-independent functions of FGF-23 on bone. *PLoS Genet*. 2008;4(8):e1000154. doi:10.1371/journal.pgen.1000154
7. Guo YC, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Sci*. 2015;7(1):8-13. doi:10.1038/ijos.2015.1
8. Murali SK, Roschger P, Zeitz U, Klaushofer K, Andrukhova O, Erben RG. FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and Klotho-Independent Manner. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2016;31(1):129-142. doi:10.1002/jbmr.2606
9. Allard L, Demoncheaux N, Machuca-Gayet I, et al. Biphasic Effects of Vitamin D and FGF23 on Human Osteoclast Biology. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(1):69-79. doi:10.1007/s00223-015-0013-6
10. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högl W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism*. 2020;103S:153892. doi:10.1016/j.metabol.2019.03.009
11. Salcion A, Herrou J, Briot K. Adult rheumatologic features, treatment and complications of X-linked hypophosphatemia. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2021;28(7):606-611. doi:10.1016/j.arcped.2021.09.004
12. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-1998. doi:10.1056/NEJMoa1714641
13. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10189):2416-2427. doi:10.1016/S0140-6736(19)30654-3
14. Briot K, Portale AA, Brandi ML, et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised

phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*. 2021;7(3):e001714. doi:10.1136/rmdopen-2021-001714

15. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018;33(8):1383-1393. doi:10.1002/jbmr.3475
16. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(3):271-284. doi:10.1007/s00223-019-00568-3
17. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):491-497. doi:10.1530/EJE-08-0818
18. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz203. doi:10.1210/clinem/dgz203
19. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):125-136. doi:10.1530/EJE-15-0515
20. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J*. 2015;62(9):811-816. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0275
21. Sandy JL, Nunez C, Wheeler BJ, et al. Prevalence and characteristics of paediatric X-linked hypophosphataemia in Australia and New Zealand: Results from the Australian and the New Zealand Paediatric Surveillance Units survey. *Bone*. 2023;173:116791. doi:10.1016/j.bone.2023.116791
22. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet*. 1995;11(2):130-136. doi:10.1038/ng1095-130
23. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet*. 2011;12:116. doi:10.1186/1471-2350-12-116
24. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):731-738. doi:10.1016/j.jbspin.2019.01.012
25. Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFR): Indications and Interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(2):201-206. doi:10.1177/000456329803500203

26. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321-1334. doi:10.1210/js.2018-00365
27. Takase R, Nakano Y, Hasegawa K, Otsuka F. X-linked Hypophosphatemia (XLH) Mimicking Rheumatic Disease. *Intern Med.* 2020;59(9):1233-1234. doi:10.2169/internalmedicine.4029-19
28. Wang C, Zhao J, Yang H, Jiang Y, Zhao Y, Xia W. An adult patient of X-linked hypophosphatemia with joint manifestation mimicking spondylarthritis. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(10):1255-1257. doi:10.1097/CM9.0000000000002000
29. Akkus S, Tamer MN, Yorgancigil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2001;20(6):239-242. doi:10.1007/s002960100120
30. McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and Radiographic Findings in Adults With Persistent Hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1651-1660. doi:10.1002/jbmr.2178
31. Subbarao K. Musculoskeletal fluorosis – imaging spectrum. *J Med Sci Res.* 2013;1(3):117-123. doi:10.17727/JMSR.2013/1-021
32. Chesher D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):865-876. doi:10.1007/s10545-018-0147-6
33. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(2):108-119. doi:10.1007/s00223-010-9373-0
34. Hardy DC, Murphy WA, Siegel BA, Reid IR, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology.* 1989;171(2):403-414. doi:10.1148/radiology.171.2.2539609
35. Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):325-333. doi:10.1530/EJE-15-0661
36. Herrou J, Picaud AS, Lassalle L, et al. Prevalence of Enthesopathies in Adults With X-linked Hypophosphatemia: Analysis of Risk Factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):e224-e235. doi:10.1210/clinem/dgab580
37. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, et al. Musculoskeletal Features in Adults With X-linked Hypophosphatemia: An Analysis of Clinical Trial and Survey Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1249-e1262. doi:10.1210/clinem/dgab739
38. Zhang C, Gordon PB, Sutton R, Lentle B. Proximal femoral changes related to bisphosphonate use and looser zones in hypophosphatemic osteomalacia: dual-energy X-ray absorptiometry findings. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2013;16(3):380-383. doi:10.1016/j.jocd.2013.01.008
39. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2006;9(1):120-127.

doi:10.1016/j.jocd.2005.11.001

40. Shanbhogue VV, Hansen S, Folkestad L, Brixen K, Beck-Nielsen SS. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in adult patients with hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2015;30(1):176-183. doi:10.1002/jbmr.2310
41. Colares Neto GP, Pereira RMR, Alvarenga JC, Takayama L, Funari MFA, Martin RM. Evaluation of bone mineral density and microarchitectural parameters by DXA and HR-pQCT in 37 children and adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2017;28(5):1685-1692. doi:10.1007/s00198-017-3949-8
42. Cheung M, Roschger P, Klaushofer K, et al. Cortical and trabecular bone density in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E954-961. doi:10.1210/jc.2012-4133
43. Reid IR, Murphy WA, Hardy DC, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: skeletal mass in adults assessed by histomorphometry, computed tomography, and absorptiometry. *Am J Med.* 1991;90(1):63-69. doi:10.1016/0002-9343(91)90507-t
44. Steele A, Gonzalez R, Garbalosa JC, et al. Osteoarthritis, Osteophytes, and Enthesophytes Affect Biomechanical Function in Adults With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1798-e1814. doi:10.1210/clinem/dgaa064
45. Kemp GJ, Meyerspeer M, Moser E. Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by ³¹P MRS: a quantitative review. *NMR Biomed.* 2007;20(6):555-565. doi:10.1002/nbm.1192
46. Pesta DH, Tsigiotis DN, Befroy DE, et al. Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2016;30(10):3378-3387. doi:10.1096/fj.201600473R
47. Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes.* 2022;13(12):2415. doi:10.3390/genes13122415
48. Veilleux LN, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. The muscle-bone relationship in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E990-995. doi:10.1210/jc.2012-4146
49. Veilleux LN, Cheung M, Ben Amor M, Rauch F. Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1492-1498. doi:10.1210/jc.2012-1336
50. Orlando G, Bubbear J, Clarke S, et al. Physical function and physical activity in adults with X-linked hypophosphatemia. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2022;33(7):1485-1491. doi:10.1007/s00198-022-06318-w
51. Sabandal MMI, Robotta P, Bürklein S, Schäfer E. Review of the dental implications of X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Clin Oral Investig.* 2015;19(4):759-768. doi:10.1007/s00784-015-1425-4

52. Dental and periodontal features and management in XLH children and adults. <https://www.journalbonefragility.com>. Accessed June 26, 2023. <https://www.journalbonefragility.com/article/2021/1/2/74/dental-and-periodontal-features-and-management-in-xlh-children-and-adults/>
53. Baroncelli GI, Zampollo E, Manca M, et al. Pulp chamber features, prevalence of abscesses, disease severity, and PHEX mutation in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab*. Published online August 8, 2020. doi:10.1007/s00774-020-01136-8
54. McWhorter AG, Seale NS. Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dent*. 1991;13(2):91-96.
55. Goodman JR, Gelbier MJ, Bennett JH, Winter GB. Dental problems associated with hypophosphataemic vitamin D resistant rickets. *Int J Paediatr Dent*. 1998;8(1):19-28. doi:10.1046/j.1365-263x.1998.00059.x
56. Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent*. 2006;7(2):61-66.
57. Nguyen C, Celestin E, Chambolle D, et al. Oral health-related quality of life in patients with X-linked hypophosphatemia: a qualitative exploration. *Endocr Connect*. 2022;11(1):e210564. doi:10.1530/EC-21-0564
58. 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):482-489. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01326.x
59. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Entesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3625-3632. doi:10.1210/JC.2015-2199
60. Gadion M, Hervé A, Herrou J, et al. Burosumab and Dental Abscesses in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *JBMR Plus*. 2022;6(11):e10672. doi:10.1002/jbm4.10672
61. Zhukouskaya VV, Rothenbuhler A, Colao A, et al. Increased prevalence of overweight and obesity in children with X-linked hypophosphatemia. *Endocr Connect*. 2020;9(2):144-153. doi:10.1530/EC-19-0481
62. Méaux MN, Alioli C, Linglart A, et al. X-Linked Hypophosphatemia, Not Only a Skeletal Disease But Also a Chronic Inflammatory State. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(12):3275-3286. doi:10.1210/clinem/dgac543
63. Bloudeau L, Linglart A, Flammier S, et al. X-linked hypophosphatemia, obesity and arterial hypertension: data from the XLH21 study. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2023;38(3):697-704. doi:10.1007/s00467-022-05636-9
64. Lecoq AL, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, et al. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Published online February

26, 2020. doi:10.1002/jbmr.3992

65. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*. 2020;103:154049. doi:10.1016/j.metabol.2019.154049
66. Knudtzon J, Halse J, Monn E, et al. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphataemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(2):199-203. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb01863.x
67. Firth RG, Grant CS, Riggs BL. Development of hypercalcemic hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in hypophosphatemic osteomalacia. Report of two cases. *Am J Med*. 1985;78(4):669-673. doi:10.1016/0002-9343(85)90411-5
68. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets - Mäkitie - 2003 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library. Accessed July 11, 2023. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2265.2003.01685.x>
69. Tournis ST, Giannikou PV, Paspatis IN, Katsalira EA, Voskaki IC, Lyritis GP. Co-existence of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) and primary hyperparathyroidism: case report and review of the literature. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5(2):150-154.
70. Blydt-Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 1999;13(7):607-611. doi:10.1007/s004670050669
71. Canalejo A, Almadén Y, Torregrosa V, et al. The in vitro effect of calcitriol on parathyroid cell proliferation and apoptosis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2000;11(10):1865-1872. doi:10.1681/ASN.V11101865
72. Polisson RP, Martinez S, Khoury M, et al. Calcification of Enteses Associated with X-Linked Hypophosphatemic Osteomalacia. *N Engl J Med*. 1985;313(1):1-6. doi:10.1056/NEJM198507043130101
73. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int*. Published online July 24, 2020. doi:10.1007/s00198-020-05548-0
74. Yanes MIL, Diaz-Curiel M, Peris P, et al. Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):298. doi:10.1186/s13023-022-02452-0
75. L FZ, L W, A T, et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1). doi:10.1186/s13023-016-0538-4
76. Gjørup H, Beck-Nielsen SS, Hald JD, Haubek D. Oral health-related quality of life in X-linked hypophosphataemia and osteogenesis imperfecta. *J Oral Rehabil*. 2021;48(2):160-168. doi:10.1111/joor.13114
77. Hanisch M, Böhner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S. Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med*. 2019;15(1):8.

doi:10.1186/s13005-019-0192-x

78. Karaplis AC, Bai X, Falet JP, Macica CM. Mineralizing Enthesopathy Is a Common Feature of Renal Phosphate-Wasting Disorders Attributed to FGF23 and Is Exacerbated by Standard Therapy in Hyp Mice. *Endocrinology*. 2012;153(12):5906-5917. doi:10.1210/en.2012-1551
79. Liang G, Katz LD, Insogna KL, Carpenter TO, Macica CM. Survey of the enthesopathy of X-linked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif Tissue Int*. 2009;85(3):235-246. doi:10.1007/s00223-009-9270-6
80. Miao D, Bai X, Panda DK, Karaplis AC, Goltzman D, McKee MD. Cartilage abnormalities are associated with abnormal Phex expression and with altered matrix protein and MMP-9 localization in Hyp mice. *Bone*. 2004;34(4):638-647. doi:10.1016/j.bone.2003.12.015
81. Liu ES, Martins JS, Zhang W, Demay MB. Molecular analysis of enthesopathy in a mouse model of hypophosphatemic rickets. *Dev Camb Engl*. 2018;145(15). doi:10.1242/dev.163519
82. Sugita D, Yayama T, Uchida K, et al. Indian hedgehog signaling promotes chondrocyte differentiation in enchondral ossification in human cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine*. 2013;38(22):E1388-1396. doi:10.1097/BRS.0b013e3182a40489
83. Faraji-Bellée CA, Cauliez A, Salmon B, et al. Development of Enthesopathies and Joint Structural Damage in a Murine Model of X-Linked Hypophosphatemia. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8. doi:10.3389/fcell.2020.00854
84. Cauliez A, Zhukouskaya VV, Hilliquin S, et al. Impact of Early Conventional Treatment on Adult Bone and Joints in a Murine Model of X-Linked Hypophosphatemia. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:591417. doi:10.3389/fcell.2020.591417
85. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437-445. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203643
86. Macica CM, Luo J, Tommasini SM. The Enthesopathy of XLH Is a Mechanical Adaptation to Osteomalacia: Biomechanical Evidence from Hyp Mice. *Calcif Tissue Int*. 2022;111(3):313-322. doi:10.1007/s00223-022-00989-7
87. Lin X, Li S, Zhang Z, Yue H. Clinical and Genetic Characteristics of 153 Chinese Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:617738. doi:10.3389/fcell.2021.617738
88. Raimann A, Mindler GT, Kocijan R, et al. Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr 1946*. 2020;170(5):116-123. doi:10.1007/s10354-019-00732-2
89. Kim KJ, Song JE, Kim JH, et al. Elevated morbidity and mortality in patients with chronic idiopathic hypophosphatemia: a nationwide cohort study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1229750. doi:10.3389/fendo.2023.1229750
90. Mathew JS, Sachs MC, Katz R, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS).

Circulation. 2014;130(4):298-307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005499

91. Yao XY, Li S, Zhang LG, Liu ZH, Bao JN, Wu ZY. Higher Serum Fibroblast Growth Factor-23 Levels and the Risk of Stroke and Its Subtypes: Evidence From a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2018;27(11):3076-3083. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.040
92. Padidela R, Nilsson O, Makitie O, et al. The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):172. doi:10.1186/s13023-020-01434-4
93. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(2):108-119. doi:10.1007/s00223-010-9373-0
94. Kato H, Koga M, Kinoshita Y, et al. Incidence of Complications in 25 Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):e3682-e3692. doi:10.1210/clinem/dgab282
95. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-1998. doi:10.1056/NEJMoa1714641
96. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):189-199. doi:10.1016/S2213-8587(18)30338-3
97. Fratzl-Zelman N, Hartmann MA, Gamsjaeger S, et al. Bone Matrix Mineralization and Response to Burosumab in Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia: Results From the Phase 3, Single-Arm International Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(9):1665-1678. doi:10.1002/jbmr.4641
98. Chandran M, Alves I, Carpenter T, et al. Improving care pathways for people living with rare bone diseases (RBDs): outcomes from the first RBD Summit. *Osteoporos Int*. 2023;34(8):1301-1310. doi:10.1007/s00198-023-06791-x

Table des matières

I. INTRODUCTION	12
A. INCIDENCE ET PREVALENCE DE L’HYPOPHOSPHATEMIE LIEE A L’X	14
1. DONNEES DE LA LITTERATURE	14
2. DONNEES FRANÇAISES D’INCIDENCE ET DE PREVALENCE DU XLH : PUBLICATION EN COURS	15
A. PATIENTS ET METHODES	15
B. RESULTATS	16
C. CONCLUSION	17
B. DIAGNOSTIC D’HYPOPHOSPHATEMIE LIEE A L’X	18
1. FORME FAMILIALE ET DE NOVO	18
A. DONNEES DE LA LITTERATURE	18
B. DONNEES DE LA BNDMR : PUBLICATION EN COURS	18
2. CRITERES BIOLOGIQUES	19
3. DELAI AU DIAGNOSTIC	19
A. DONNEES DE LA LITTERATURE	19
B. DONNEES DE LA BNDMR : PUBLICATION EN COURS	20
4. MODE DE REVELATION A L’AGE ADULTE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS	21
C. PHENOTYPE CLINIQUE DE L’ADULTE	22
1. FRACTURES ET PSEUDOFRACTURES	22
2. LES ENTHESOPATHIES	24
3. ARTHROSE DES MEMBRES INFERIEURS	24
4. DOULEURS MUSCULAIRES	26
5. SANTE DENTAIRE	28
6. OBESITE	29
7. HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE ET SECONDAIRE	30
D. FOCUS SUR LES ENTHESOPATHIES	32
1. QUALITE DE VIE CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE XLH.	34
2. EPIDEMIOLOGIE DES ENTHESOPATHIES	37
A. DONNEES DE LA LITTERATURE : PREVALENCE DES ENTHESOPATHIES	37
B. DONNEES ISSUES DE NOTRE COHORTE : DONNEES PUBLIEES	38
3. PHYSIOPATHOLOGIE DES ENTHESOPATHIES A PARTIR D’UN MODELE MURIN	40
A. PHYSIOPATHOLOGIE DES ENTHESOPATHIES ACHILLEENNES	40
B. PHYSIOPATHOLOGIE DES ENTHESOPATHIES RACHIDIENNES	42
C. HYPOTHESE D’UN STRESS MECANIQUE AU NIVEAU DE L’ENTHESE	43

4.	FACTEURS ASSOCIES AUX ENTHESOPATHIES _____	43
A.	DONNEES DE LA LITTERATURE _____	43
B.	DONNEES ISSUES DE NOTRE COHORTE _____	45
5.	FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES ENTHESOPATHIES RACHIDIENNES _____	46
A.	PATIENTS ET METHODES _____	46
B.	RESULTATS _____	47
C.	CONCLUSION _____	49
E.	PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE XLH _____	49
1.	CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE : LE MODELE FRANÇAIS _____	49
A.	GENERALITES _____	49
B.	REFLET EN VRAI VIE DE L'ACTIVITE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE : PUBLICATION EN COURS _____	50
2.	PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS XLH : CAS DE L'APHP, PUBLICATION EN COURS _____	52
A.	PATIENTS ET METHODES _____	53
B.	RESULTATS _____	54
C.	CONCLUSION _____	58
II.	<u>ARTICLE PUBLIÉ DANS JCEM EN 2021 : PREVALENCE OF ENTHESOPATHIES IN ADULTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA : ANALYSIS OF RISK FACTORS</u>	59
III.	<u>ARTICLE PUBLIÉ DANS JCEM EN 2023 : DEVELOPMENT OF SPINAL ENTHESOPATHIES IN ADULTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA.</u>	84
IV.	<u>DISCUSSION</u>	106
V.	<u>CONCLUSION</u>	112
VI.	<u>REFERENCES</u>	113