



**HAL**  
open science

## L'hypophosphatasie

Françoise Debiais

► **To cite this version:**

Françoise Debiais. L'hypophosphatasie. Revue du Rhumatisme monographies, 2019, 86, pp.31 - 39. <10.1016/j.monrhu.2018.11.002>. <hal-03486509>

**HAL Id: hal-03486509**

**<https://hal.science/hal-03486509v1>**

Submitted on 20 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## **L'hypophosphatasie**

### *Hypophosphatasia*

**Françoise Debiais<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Service de Rhumatologie, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie 86021 Poitiers, France

<sup>b</sup>Univ Poitiers, 86021 Poitiers, France

Adresse électronique : [f.debiais@chu-poitiers.fr](mailto:f.debiais@chu-poitiers.fr)

**Résumé :**

L'hypophosphatasie est une maladie héréditaire rare liée à l'existence de mutations du gène *ALPL* entraînant une perte d'activité de la phosphatase alcaline non tissu spécifique. L'expression clinique de cette affection est variable. Il existe plusieurs formes d'hypophosphatasie allant d'une présentation néonatale létale à des formes modérées chez l'adulte. Chez l'adulte, cette affection peut être responsable de fractures, siégeant souvent aux membres inférieurs, en particulier au niveau des métatarsiens, et s'accompagnant d'un retard de consolidation, de fractures atypiques fémorales, d'anomalies dentaires, de chondrocalcinose avec survenue d'arthrites aiguës, de douleurs musculaires. Il existe une faible reconnaissance des valeurs basses de phosphatase alcaline. Le diagnostic d'hypophosphatasie est cependant important pour éviter l'utilisation de traitements antirésorptifs en cas de fracture.

La prise en charge de cette affection est effectuée de façon multidisciplinaire, en lien avec les centres de référence des maladies osseuses rares ; elle comporte des mesures symptomatiques et un traitement par enzyme recombinante (asfotase alfa) est désormais disponible pour les formes sévères à début pédiatrique.

Mots clés : Hypophosphatasie, ostéomalacie, fracture, phosphatase alcaline, asfotase alfa

**Abstract :**

Hypophosphatasia is a rare inherited skeletal disorder caused by loss-of function mutations in the *APLP* gene that encodes the tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSALP). There is a great variability of clinical expression. The presentation varies from a lethal neonatal presentation to mild manifestations in adulthood. In adults clinical manifestations include fractures, with recurrent metatarsal fractures and slowly healing, atypical femoral fractures, dental anomalies, chondrocalcinosis with crystalline arthritis, muscle pain. There is poor recognition of low alkaline phosphatase values. However, this diagnosis is important in order to avoid the use of antiresorptive therapy in case of fracture.

The management of hypophosphatasia is provided by a multidisciplinary team, in collaboration with reference centers for rare bone diseases ; it includes symptomatic measures and enzymatic replacement therapy (asfotase alfa) is an approved treatment for pediatric-onset hypophosphatasia now available.

Key words : Hypophosphatasia, osteomalacia, fracture, alkaline phosphatase, asfotase alfa

## 1. Introduction

L'hypophosphatasie est une maladie héréditaire liée au déficit ou à l'absence d'activité de la phosphatase alcaline non tissu spécifique ou TNSALP (*Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase*). Elle est due à des mutations de perte de fonction du gène *ALPL* codant la phosphatase alcaline située sur le bras court du chromosome 1 (1p34-36), est à l'origine d'un défaut de la minéralisation osseuse et dentaire, et peut s'accompagner de manifestations musculosquelettiques, neurologiques, rénales.

Cette affection a été rapportée la première fois en 1948 par Rathbun, un médecin canadien, chez un enfant ayant présenté un rachitisme, des convulsions, des taux plasmatiques de calcium et phosphore élevés et une activité phosphatase alcaline basse [1].

L'expression clinique de cette affection est variable. Il existe en effet plusieurs formes d'hypophosphatasie de différentes sévérités allant d'une présentation néonatale létale à des formes modérées chez l'adulte. Une fois le diagnostic évoqué, la confirmation sera faite par l'existence de valeurs basses de façon permanente des phosphatases alcalines (PAL) et par l'analyse génétique.

Après avoir rappelé les différentes formes de l'hypophosphatasie décrites en fonction de l'âge de survenue, nous décrirons tout particulièrement les circonstances de découverte et la prise en charge de cette affection chez l'adulte.

## 2. Pathogénie

Il existe 4 isoenzymes de la phosphatase alcaline. Trois sont spécifiques de tissu au niveau intestinal, placentaire et germinale, codées par les gènes *ALPLI*, *ALPP*, *ALPPL2* et ne sont pas impliquées dans l'hypophosphatasie.

La quatrième isoenzyme, non spécifique de tissu ou TNSALP codée par le gène *ALPL* est ubiquitaire mais particulièrement exprimée dans l'os, le foie et le rein.

La TNSALP est une phospho-mono-estérase membranaire, fonctionnelle sous forme homodimérique. Elle est indispensable pour la déphosphorylation de substrats tels que le pyrophosphate inorganique qui a un rôle important dans la minéralisation osseuse, le phosphate de pyridoxal qui intervient dans la synthèse du neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA), et la phospho-éthylamine. Un déficit en TNSALP va ainsi s'accompagner d'une augmentation de la phosphoéthylamine (PEA), du pyridoxal-5'-phosphate (PLP), du pyrophosphate inorganique (PPi).

L'absence d'hydrolyse du PPi par la TNSALP entraînera donc une accumulation de PPi, une diminution de la disponibilité de phosphate, et sera à l'origine d'une diminution de la formation des cristaux d'hydroxyapatite avec défaut de la minéralisation osseuse et lésions dentaires [2, 3, 4] (Figure 1).

Les analyses histologiques montrent l'existence d'une ostéomalacie avec un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde, et également une altération de la microarchitecture trabéculaire [5].

L'accumulation de PPi augmente également les dépôts de pyrophosphate de calcium. Le PPi extracellulaire provient de l'hydrolyse des nucléosides triphosphates et du transport de PPi intracellulaire par *ANKH* (*Progressive Ankylosis Protein Homolog*) au niveau de la membrane des chondrocytes. En cas de diminution de TNSALP, l'accumulation de PPi, en présence de calcium va favoriser la formation des cristaux de pyrophosphate de calcium.

Par ailleurs, le PLP est normalement déphosphorylé en pyridoxal par la TNSALP. Le déficit en TNSALP entraîne un déficit en vitamine B6 conduisant à la survenue de crises convulsives, sensibles à la pyridoxine au cours des formes sévères du nourrisson.

### **3. Epidémiologie**

L'hypophosphatasie est une affection rare.

La prévalence des formes sévères est estimée à 1/100000 au Canada et à 1/300000 en France et en Europe du Nord [6]. Elle atteint 1/2500 dans la communauté canadienne mennonite [7]. Au Japon, la prévalence des formes sévères pourrait être de l'ordre de 1/150000. Cette affection est par contre exceptionnelle dans la population afro-américaine.

La prévalence des formes modérées est certainement supérieure à celles des formes sévères, car les hétérozygotes peuvent être atteints s'ils sont porteurs d'une mutation dominante. D'après un modèle établi par Mornet [8], elle peut être estimée à 1/6370 en France et en Europe du Nord.

Cette affection est donc sans doute souvent non diagnostiquée chez l'adulte dans sa forme modérée. Une enquête réalisée en France en 2015 retrouvait un diagnostic d'hypophosphatasie fait par des rhumatologues à l'âge adulte seulement chez 15 patients [9].

### **4. Manifestations cliniques**

L'expression clinique de cette affection est hétérogène (Figure 2).

On distingue six formes cliniques de sévérité variable, en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et de l'existence ou non de signes osseux : les formes périnatale bénigne, périnatale sévère, infantile, juvénile, adulte, odontologique avec atteinte exclusivement dentaire [10, 11].

#### 4.1. La forme périnatale bénigne

Cette forme, rare, est détectable pendant le deuxième trimestre de la grossesse mais va évoluer favorablement au troisième trimestre de la grossesse [12]

#### 4.2. La forme périnatale sévère

##### 4.2.1 Avant la naissance

L'hypophosphatasie peut être évoquée devant l'existence d'os longs courts, associés à un défaut de minéralisation des extrémités diaphysaires voire à une absence de minéralisation de certaines pièces osseuses, des spicules ou épines osseuses médiadiaphysaires ou métaphysaires; les fractures anté-natales sont rares.

Les formes repérées au premier trimestre sont souvent létales. Les formes détectées plus tardivement au cours de la grossesse, à l'échographie, avec parfois nécessité de confirmation par scanner osseux tridimensionnel ou diagnostic moléculaire anténatal, ont un pronostic variable [13].

##### 4.2.2. Après la naissance

Lors de la forme néonatale, le pronostic vital peut être mis en jeu dès les premières heures de la vie. Les troubles de minéralisation osseuse peuvent s'accompagner de manifestations respiratoires (détresse respiratoire, hypoplasie pulmonaire liée au défaut de minéralisation thoracique, nécessité d'une ventilation mécanique, hypotonie laryngée, apnées ou polypnée persistante), de signes neurologiques (malaises ou crises convulsives cédant sous pyroxine), d'une hypercalcémie avec hypercalciurie avec apparition d'une néphrocalcinose. Dans les formes sévères, une coloration bleutée des sclérotiques peut exister, faisant discuter tout particulièrement un diagnostic d'ostéogénèse imparfaite [13].

#### 4.3. La forme infantile

Les signes cliniques apparaissent dans les 6 premiers mois dans cette forme infantile : il peut exister une hypotonie axiale et périphérique, des infections ORL répétées, des difficultés d'alimentations, un retard staturo-pondéral. Les manifestations squelettiques comportent des

élargissements métaphysaires, une incurvation des membres, un creux sternal, la survenue de fractures. Au niveau du crâne on note une tendance à la brachycéphalie et une apparition progressive d'une craniosténose. Il peut exister des fossettes médiodiaphysaires au niveau des jambes ou des avant-bras, traduction des épines diaphysaires. Des troubles respiratoires, des convulsions, une néphrocalcinose peuvent s'observer [13].

Les signes radiographiques au cours des formes sévères infantiles comportent un défaut de déminéralisation osseuse, plus ou moins marqué pouvant prédominer sur certaines pièces osseuses ; il peut exister une absence de minéralisation des phalanges distales, de vertèbres ; les côtes sont fines et irrégulières, les métaphyses sont irrégulières, spiculées (Figure 3). Les formes moins sévères s'accompagnent d'une déminéralisation globale et de clartés centro-métaphysaires.

#### 4.4. La forme juvénile

La forme juvénile est diagnostiquée entre l'âge de 6 mois et l'âge adulte. Les symptômes sont divers et d'une sévérité variable [14].

##### 4.4.1. Les atteintes osseuses et dentaires sont les mieux connues :

Il peut exister des signes évocateurs de rachitisme avec des métaphyses élargies, des douleurs osseuses, une déformation des membres inférieurs en varum ou valgum, des fractures à répétition avec possible retard de consolidation, l'existence d'une scoliose. Une craniosténose peut se développer jusque vers 4 à 5 ans.

Il existe un retard de croissance et une petite taille lorsque le diagnostic est fait au cours de la petite enfance.

Les radiographies peuvent montrer une déminéralisation osseuse, des anomalies de minéralisation des métaphyses, des plages de radiotransparence au niveau des extrémités des os longs sous forme de « langues de radiotransparence » qui entrent dans la diaphyse, des déformations osseuses (figure 4). Les signes radiographiques prédominant aux métaphyses disparaissent à la fin de la croissance [15].

L'anomalie dentaire la plus fréquente est une perte précoce des dents de lait avec leurs racines, avant 3 ans; avant sa chute la dent apparaît « longue » en raison d'un déchaussement progressif.

##### 4.4.2. Il existe aussi des manifestations musculaires et articulaires

Sont rapportés des douleurs articulaires chroniques avec ou sans signes locaux inflammatoires, des monoarthrites aiguës, des tableaux évocateurs d'ostéomyélite chronique non bactérienne multifocale récurrente (avec aspect comparable à une ostéomyélite septique notamment à l'IRM).

Un retard à la marche peut exister en raison des douleurs osseuses et d'une atteinte musculaire. Certains enfants ont une marche instable et dandinante avec une faiblesse musculaire prédominant aux ceintures, une raideur musculaire. Il existe une diminution de la qualité de vie.

#### 4.5. La forme de l'adulte

Les formes vues chez l'adulte peuvent avoir été diagnostiquées chez l'enfant ou n'être reconnues que plus tardivement devant certaines manifestations cliniques. L'interrogatoire retrouvera parfois une notion de rachitisme et de perte prématurée des dents dans l'enfance.

Il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique de l'hypophosphatasie chez l'adulte. Les principales manifestations cliniques révélant cette affection chez l'adulte sont des fractures, des douleurs musculo-squelettiques, une chondrocalcinose articulaire, des anomalies dentaires [16, 17, 18, 19].

##### 4.5.1. Survenue de fractures

Les fractures siègent fréquemment au niveau des membres inférieurs ; d'autres localisations sont également rapportées (fractures du poignet, fractures vertébrales...). Il peut s'agir d'un aspect de fracture de contrainte ou de fractures survenant pour un traumatisme minime. Dans certains cas, ces fractures sont multiples. Elles peuvent s'accompagner d'un retard de consolidation de plusieurs mois et de pseudarthrose.

L'existence de fractures métatarsiennes récidivantes est classiquement retrouvée (Figure 5a). Il peut exister des fractures fémorales diaphysaires ou sous trochantériennes, évocatrices de fractures fémorales atypiques, pouvant être bilatérales et révélatrices de cette affection [20, 21, 22] ; les fissures précédant la survenue des fractures complètes, transversales, siègent alors au niveau de la corticale latérale de la diaphyse fémorale sous-trochantérienne et non pas au niveau de la corticale médiale du col femoral comme au cours des autres formes d'ostéomalacie.

Il peut exister chez ces patients une densité minérale osseuse basse pouvant faire évoquer un diagnostic d'ostéoporose. Il est alors important de ne pas méconnaître le diagnostic

d'hypophosphatasie pour ne pas proposer à ces patients un traitement par anti-résorbeur, la déminéralisation osseuse étant de type ostéomalacique. Plusieurs cas de fractures atypiques ont été rapportés chez des patientes traitées par bisphosphonates pour un diagnostic d'ostéoporose alors que ces patientes avaient une hypophosphatasie [23, 24].

#### 4.5.2. Problèmes dentaires

Il peut exister des troubles de l'émail, du cément, des dents mobiles, et l'interrogatoire recherchera une chute prématurée des dents de lait puis éventuellement des dents permanentes.

#### 4.5.3. Autres manifestations

Des déformations des membres inférieurs (genu varum, genu valgum), des déformations vertébrales (cyphoscolioses) peuvent être des séquelles des formes pédiatriques.

La diminution de la TNSALP entraîne une augmentation du risque de dépôt de pyrophosphate de calcium dans les articulations. La survenue d'une chondrocalcinose avec des épisodes d'arthrites microcristallines chez des patientes jeunes ou l'existence de formes sévères doivent faire rechercher cette affection.

Des dépôts d'apatite peuvent être également présents. Des périarthrites calcifiantes ont été rapportées comme seules manifestations cliniques chez trois sœurs présentant à l'âge adulte des épisodes récidivants de douleurs notamment au niveau des épaules, des coudes, des poignets, des hanches [25].

Des calcifications des ligaments spinaux, au niveau lombaire ou cervical comme ceux observés dans les rachitismes hypophatémiques ou au cours de la maladie de Forestier sont rapportées.

Certains patients présentent également des douleurs musculaires diffuses.

Les syndromes anxio-dépressifs semblent fréquents chez ces patients.

#### 4.5.5. La forme de l'adulte est souvent méconnue

Certains auteurs ont ainsi recherché l'existence de phosphatases alcalines (PAL) basses persistantes chez des adultes à partir de données des laboratoires hospitaliers de biochimie, ces valeurs basses n'étant en règle pas signalées.

Dans l'étude de Maman [26] 0,13 % des patients hospitalisés en 2013 (68/48755 patients) avaient des valeurs de PAL inférieures à 40 UI/l ; parmi eux 6 avaient une cause possible d'hypophosphatasie secondaire et parmi les 4 patients recontactés 8 avaient présenté des

fractures, 2 avaient eu un diagnostic de rachitisme dans l'enfance, 2 avaient eu des manifestations liées à une chondrocalcinose, 9 avaient des anomalies dentaires, 3 recevaient un traitement par bisphosphonate.

Berkseth [27] a retrouvé 22 patients ayant des valeurs de PAL basses associées soit à une valeur de PLP augmentée, un taux urinaire de PEA augmentée, une ostéomalacie ou des antécédents familiaux (il n'y a pas eu de recherche génétique) ; 68 % des patients présentaient des manifestations cliniques : antécédents de fracture de hanche (23 %), du pied (23 %), du poignet (18 %) ou des vertèbres (9 %) ; 9 patients avaient des fractures multiples et 4 des fractures sous-trochantériennes du fémur. Une chondrocalcinose radiographique est observée chez 27 % des patients.

Dans l'étude de McKiernan [28], 269 patients avaient au moins 2 valeurs de PAL  $\leq 30$  UI/l (normal : 40-125 UI/l) entre 2002 et 2012, ce qui représente 0,06 % de leur population. Ces patients présentaient plus de diagnostics d'arthrite microcristalline, de périarthrite calcifiante, d'enthésopathie, de maladie de Forestier ou de chirurgie orthopédique que dans la population adulte générale.

Une équipe espagnole [29] a analysé 500000 dosages de PAL et retrouvé des valeurs basses inférieures à 40 UI/l pour 12546 dosages chez 8758 patients. Une valeur inférieure à 26 UI/l a été notée chez 181 patients et chez 50 patients aucune cause n'était retrouvée. Une étude génétique a été effectuée chez 42 patients (âgés de 20 à 77 ans) ; 24 patients avaient des douleurs musculo-squelettiques modérées; 12 des fractures, 2 des antécédents de périarthrite ou tendinite, 9 un diagnostic d'arthrose, 13 avaient perdu 1 ou plusieurs dents avant 40 ans. Des mutations du gène *ALPL* ont été retrouvées chez 21/42 patients.

#### 4.6. La forme odontologique

Les anomalies dentaires peuvent être présentes dans toutes les formes de l'hypophosphatasie. Elles peuvent être isolées dans la forme modérée d'hypophosphatasie dite « odontophosphatasie », sans autres manifestations cliniques.

Ces anomalies comportent une atteinte de l'os alvéolaire, du cément, de la dentine, de l'émail. L'interrogatoire doit rechercher la perte précoce et spontanée des dents temporaires (avant l'âge de 3 ans) et éventuellement des dents permanentes [30].

### 5. Diagnostic différentiel

Les manifestations cliniques et radiographiques peuvent faire évoquer plusieurs diagnostics en fonction de l'âge et sont rapportées dans le tableau I.

Les principaux diagnostics discutés chez l'adulte en présence de fractures sont l'ostéogénèse imparfaite, une ostéoporose, les autres causes d'ostéomalacie.

## **6. Diagnostic biologique et analyse génétique**

Une fois le diagnostic évoqué, la confirmation sera faite par l'existence de valeurs abaissées de façon permanente de l'activité de PAL sérique ou plasmatique conduisant à l'analyse moléculaire avec la recherche d'une mutation du gène *ALPL* et consultation de génétique.

### **6.1. Dosage des PAL**

Les valeurs de l'activité de l'ALP sont abaissées au cours de l'hypophosphatasie. Cette mesure d'activité de l'enzyme est d'autant plus basse que la maladie est sévère.

Le prélèvement doit être effectué sur un tube de sérum coagulé ou de plasma avec héparine-lithium. Il faut proscrire les substances anticoagulantes telles que l'EDTA et l'oxalate ; le dosage est également altéré par l'hémolyse [31].

Chez l'enfant les valeurs de PAL augmentent au cours de l'enfance ; cependant les valeurs resteront inférieures à celles des enfants de même âge et de même sexe en cas d'hypophosphatasie.

Chez l'adulte, les cliniciens sont en général plus attentifs à repérer des valeurs augmentées de PAL (en cas d'ostéomalacie carencielle, de maladie de Paget, ostéolyse...) qu'à noter l'existence de valeurs basses de PAL.

Il faut souligner que des valeurs basses de PAL ne correspondent bien entendu pas toujours à un diagnostic d'hypophosphatasie et qu'il existe de nombreuses autres situations pouvant s'accompagner de valeurs abaissées, souvent seulement de façon transitoire, qu'il faudra rechercher et qui sont résumées dans le tableau II.

La découverte de PAL abaissées nécessite donc une recherche étiologique et en cas d'absence de cause retrouvée doit faire s'interroger sur la possibilité d'une hypophosphatasie en fonction du contexte clinique.

### **6.2. Dosage des substrats**

On peut également mettre en évidence une accumulation de substrats liés au déficit enzymatique.

L'élévation du PLP plasmatique (en l'absence de supplémentation en vitamine B6) a une bonne spécificité. Le dosage doit être effectué à jeun et conservé à l'abri de la lumière. Les normes sont propres à chaque laboratoire [31].

Le taux de PEA urinaire peut être augmenté mais ce dosage est peu effectué.

### 6.3. Bilan phospho-calcique

La calcémie, la phosphorémie et la calciurie peuvent être augmentées surtout chez les enfants les plus jeunes ou plus tard en cas d'immobilisation prolongée ou de fracture ;

En raison de l'absence de PAL, le calcium ne peut se fixer à la matrice osseuse et chez le jeune enfant il existe une hypercalcémie avec diminution de la parathormonémie.

L'hypercalciurie peut entraîner une néphrocalcinose.

### 6.4. Analyse génétique

Cette affection est liée à l'existence de mutations du gène de la TNSALP situé sur le bras court du chromosome 1 (1p34-36). Il existe une grande hétérogénéité génétique avec 365 mutations du gène *ALPL* dénombrées à septembre 2018, répertoriées dans la base de données ([http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)). Ceci peut expliquer une grande partie de la variabilité clinique. Ces mutations sont le plus souvent des mutations faux-sens. Il peut exister une activité enzymatique résiduelle plus ou moins importante selon l'acide aminé affecté.

L'étude du gène *ALPL* est actuellement plus rapide grâce aux panels NGS (Next Generation Sequencing) comme rapporté par E Mornet dans l'article concernant le diagnostic génétique d'une maladie osseuse rare de cette monographie.

Les formes sévères (périnatale et infantile) sont transmises sur le mode récessif autosomique ; les formes plus modérées peuvent être transmises sur un mode dominant autosomique ou récessif autosomique [6].

Le conseil génétique est rendu difficile par la coexistence des modes de transmission récessif et dominant, l'expressivité variable, une pénétrance incomplète des formes dominantes et l'existence d'une forme prénatale bénigne parfois difficile à distinguer de la forme prénatale sévère.

## 7. Prise en charge

La prise en charge est multidisciplinaire et organisée avec les centres de référence et de compétence des maladies osseuses constitutionnelles et des troubles du métabolisme phospho-calcique.

Les principaux aspects de la prise en charge chez l'enfant et l'adulte sont résumés :

## **7.1. Chez l'enfant**

7.1.1. La prise en charge symptomatique comporte :

- Le traitement des manifestations respiratoires, pouvant nécessiter une ventilation
- Le traitement d'une hypercalcémie
- Le traitement des manifestations neurologiques ; les convulsions sont sensibles à l'apport de vitamine B6
- Un support nutritionnel pouvant aller jusqu'à une nutrition entérale
- Une kinésithérapie adaptée
- Une prise en charge chirurgicale par les orthopédistes et neurochirurgiens en cas de nécessité de correction de déformations osseuses (craniosténoses, scolioses) et de survenue de fractures
- Une surveillance dentaire
- La prescription d'anti-inflammatoires si besoin pour diminuer les douleurs chez l'enfant
- La prescription de vitamine D doit être prudente

7.1.2. La prise en charge par enzymothérapie

Les études pré-cliniques effectuées dans un modèle murin d'hypophosphatasie sévère ont montré que l'administration d'un traitement enzymatique substitutif par voie sous-cutanée chez la souris *Akp2*<sup>-/-</sup>, améliore le taux de survie et diminue les manifestations squelettiques et dentaires de cette affection [3].

Des essais cliniques avec une protéine humaine de fusion recombinante incluant le domaine catalytique d'une forme de TNSALP et un peptide utilisé pour cibler l'enzyme au niveau osseux ont ensuite été effectués et les résultats obtenus ont permis d'envisager une amélioration de la prise en charge de ces enfants [32, 33]. Whyte a tout d'abord rapporté les résultats à 1 an d'une étude ouverte multicentrique menée chez 11 patients âgés de moins de 3 ans, recevant une dose initiale d'asfotase alfa de 2.0 mg/kg IV suivie par 1.0 mg/kg 3 fois par semaine en sous-cutané [34]. Les nouveau-nés et nourrissons en situation de mauvais pronostic vital ont présenté une amélioration rapide de leur minéralisation osseuse, démontrée dès le troisième mois de traitement. Leur croissance et leur motricité étaient améliorées. Ils ont nécessité moins de support respiratoire. La survie évaluée chez 37 enfants âgés de moins de 5 ans ayant une forme périnatale ou infantile (incluant les 11 enfants de la première cohorte) traités par asfotase

alfa a été améliorée par rapport à celle observée dans une cohorte historique de patients (taux de survie de 95 % versus 42 % à l'âge d'1 an et de 84 % versus 27 % à l'âge de 5 ans) [35]. Les résultats à 5 ans d'un traitement par asfotase alfa chez 12 enfants âgés de 6 à 12 ans ont également montré une amélioration des manifestations squelettiques et fonctionnelles [36]. Les principaux effets secondaires sont des réactions aux sites d'injection, des lipodystrophies, des calcifications ectopiques et des réactions d'hypersensibilité.

L'asfotase alfa (Strensiq®) peut être prescrit aux patients présentant des formes périnatales/infantiles et aux formes juvéniles symptomatiques et présentant des critères d'évolutivité. La prescription initiale annuelle de ce traitement est effectuée par les centres de référence des maladies rares osseuses constitutionnelles et du métabolisme phospho-calcique (Filière OSCAR) avec renouvellement de prescription au cours d'une année par les centres de référence ou de compétence.

## **7.2. Chez l'adulte**

7.2.1. Le traitement symptomatique comporte chez l'adulte :

- La prise en charge de douleurs chroniques
- La prescription d'AINS en cas d'arthrite chondrocalcinose
- La prise en charge de l'anxiété et de dépression
- Un avis stomatologique et une hygiène bucco-dentaire rigoureuse

7.2.2. En cas de fractures

Les carences en calcium et vitamine D sont corrigées pour éviter une hyperparathyroïdie secondaire. La prescription de vitamine D sera prudente mais le risque d'hypercalciurie et hypercalcémie est faible chez l'adulte.

L'activité physique adaptée est encouragée.

Les traitements anti-résorbeurs ne doivent pas être prescrits.

Le tériparatide a été utilisé chez l'adulte, dans le but d'augmenter la synthèse ostéoblastique de la phosphatase alcaline, avec des résultats variables. La première utilisation de tériparatide a été rapportée par Whyte avec une consolidation des fractures de fatigue métatarsiennes et d'une fracture spontanée du fémur proximal, et une correction de l'hypophosphatasémie chez une patiente de 56 ans ayant reçu 18 mois de traitement par tériparatide [37]. D'autres auteurs ont ensuite également rapporté un effet favorable de ce traitement [24, 38], contrairement à l'absence de réponse observée dans d'autres cas [39, 40].

Le traitement par parathormone peut entraîner chez certains patients une amélioration de douleurs osseuses et de la consolidation de fractures, une augmentation modeste et transitoire des valeurs de PAL [41]. L'effet obtenu est peut être différent en fonction du type de mutation.

Des essais sont effectués avec un anticorps anti-sclérostine. Les résultats d'une étude de phase II ouverte et monocentrique menée chez 8 patients adultes recevant 3 doses intraveineuses de 5, 10, et 20 mg/kg d'anticorps monoclonal humain anti-sclérostine (BPS804) aux jours 1, 15, et 29 ont montré des augmentations transitoires d'ALP, des marqueurs de formation PINP (Propeptide N-terminal du procollagène de type I), ostéocalcine et une diminution du marqueur de résorption CTX. La densité minérale osseuse lombaire a augmenté de 3.9 % à la fin de l'étude [42].

En ce qui concerne le traitement enzymatique substitutif

Quelques adultes ont été inclus dans l'étude randomisée multicentrique ouverte ENB-009-10 menée chez 19 patients âgés de 13 à 65 ans dont 18 avaient des fractures. Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux plasmatique de PLP a été observée dans le groupe traité.

Des observations de patients ayant des fractures avec absence de consolidation ont été récemment rapportées. Une patiente âgée de 59 ans ayant une insuffisance rénale avec hémodialyse et présentant une hypophosphatasie depuis l'enfance, avec de nombreux antécédents fracturaires et des pseudarthroses était incapable de marcher et dépendante ; après 13 mois de traitement par asfotase alfa, elle a présenté une amélioration de la mobilité, une diminution des douleurs et une amélioration de la minéralisation osseuse, une consolidation de fractures et l'absence de survenue de nouvelles fractures [43]. Deux patients adultes ayant une hypophosphatasie et des fractures avec absence de consolidation ont également eu une évolution favorable après un traitement par asfotase alfa [44].

L'asfotase alfa (Strensiq®) ne peut actuellement être prescrit que chez les patients dont les premiers signes d'hypophosphatasie sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.

## **8. En conclusion**

L'hypophosphatasie est une affection rare pouvant être sévère chez l'enfant. Elle peut être diagnostiquée tardivement chez l'adulte en cas de forme modérée et sa fréquence est alors très certainement sous-estimée. L'attention doit être attirée par des valeurs basses de PAL chez un adulte présentant notamment une déminéralisation osseuse, des fractures, une atteinte dentaire,

une chondrocalcinose. Il faut souligner l'intérêt de ce diagnostic chez l'adulte afin de ne pas prescrire un traitement par inhibiteur de résorption.

La prise en charge est multidisciplinaire et organisée avec les centres de référence et de compétence des maladies osseuses constitutionnelles et des troubles du métabolisme phosphocalcique. Elle comporte des mesures symptomatiques et un traitement par remplacement enzymatique (asfotase alfa) est désormais disponible, pouvant être utile en cas de formes sévères chez l'enfant ou plus tardivement en cas de premiers signes cliniques apparus avant l'âge de 18 ans. Des registres de l'hypophosphatasie ont été mis en place pour collecter des informations sur l'histoire naturelle de cette affection chez les patients de tous âges, caractériser l'épidémiologie de la population, évaluer le fardeau de la maladie et recueillir les données de sécurité des patients traités par asfotase alfa.

### **Déclaration d'intérêts**

FD : Interventions ponctuelles, honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires : Abbot, Alexion, Amgen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Novartis, Theramex.

## Références

- [1] Rathburn JC. Hypophosphatasia : a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948; 75 : 822-31.
- [2] Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010 ; 1192: 190-200.
- [3] Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016 ; 98 : 398-416.
- [4] Mornet E. Hypophosphatasia. *Metab Clin Exp* 2018 ; 82 : 142-55.
- [5] Barvencik F, Timo Beil F, Gebauer M et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia- a clinical and histological analysis. *Osteoporos Int* 2011 ; 22 ; 2667-75.
- [6] Mornet E. Génétique de l'hypophosphatasie. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 5S3-5S9.
- [7] Orton NC, Innes AM, Chudley AE et al. Unique disease heritage of the Dutch-German Mennonite population. *Am J Med Genet* 2008; 146A : 1072-87.
- [8] Mornet E, Yvard A, Taillandier A et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 2011 ; 75 : 439-45.
- [9] Debiais F, Roux C, Wendling D et al. Diagnostic de l'hypophosphatasie chez l'adulte en rhumatologie : résultats d'une enquête française. *Rev Rhum* 2015 ; 82S, A33.
- [10] Bianchi ML. Hypophosphatasia : an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int* 2015; 26 : 2743-57.
- [11] Whyte MP. Hypophosphatasia : an overview for 2017. *Bone* 2017; 102 : 15-25.

- [12] Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP et al. Hypophosphatasia : nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 newcases and literature review). *J Bone Miner Res* 2011; 26 : 2389-98.
- [13] Baujat G, Michot C, Le Quan Sang KH, Cormier-Daire V. Hypophosphatasie, formes périnatale et infantile. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 : 5S14-5S18.
- [14] Rothenbuhler A, Linglart A. Hypophosphatasie chez l'enfant et l'adolescent : présentation clinique. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 : 5S19-5S24.
- [15] Linglart A, Salles JP. Hypophosphatasie : apport de l'imagerie. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 : 5S27-5S32.
- [16] Baujat G, Cormier-Daire V. Hypophosphatasia : the disease in adults. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013; 11 : 78-83.
- [17] Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T et al. Clinical, radiological and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2017; 28 : 2653-62.
- [18] Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in adults : clinical assesement and treatment considerations. *J Bone Miner Res* 2017 ; 32 : 1977-80.
- [19] Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia : clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Min Bone Metab* 2017; 14 : 230-4.
- [20] Maman E, Briot K, Roux C. Atypical femoral fracture in a 51-year woman revealing a hypophosphatasia. *Joint Bone Spine* 2016; 83 : 346-8.
- [21] Lawrence JE, Saeed D, Bartlett J et al. Adult-onset hypophosphatasia diagnosed following bilateral atypical femoral fractures in a 55-year-old woman. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14 : 347-53.

- [22] Marini F, Brandi ML. Atypical femur fractures : a distinctive tract of adult hypophosphatasia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 324-8.
- [23] Sutton RAL, Mumm S, Coburn SP et al. “Atypical femoral fractures” during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012 ; 27 : 987-94.
- [24] Righetti M, Wach J, Desmarchelier R et al. Teriparatide treatment in an adult patient with hypophosphatasia exposed to bisphosphonate and revealed by bilateral atypical fractures. *Joint Bone Spine* 2018; 85 : 365-7.
- [25] Guanabens N, Mumm S, M öller I et al. Calcific periarthrititis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res* 2014; 29 : 929-34.
- [26] Maman E, Borderie D, Roux C et al. Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital. *Osteoporos Int* 2016; 27 : 1251-4.
- [27] Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013 ; 54 : 21-7.
- [28] McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 2014 : 1651-60.
- [29] Riancho-Zarrabeita L, Garcia-Unzueta M, Tenorio JA et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Int Med* 2016; 29: 40-45.
- [30] Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia : diagnosis and clinical signs –a dental surgeon perspective. *Int J Paediatr Dent* 2016 ; 26 : 426-38.
- [31] Gennero I, Salles JP. Diagnostic biologique de l’hypophosphatasie. *Arch Pediatr* 2017 ; 24: 5S10-5S13.
- [32] Whyte MP. Hypophosphatasia : enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *J Bone Miner Res* 2017 ; 32 : 667-75.

- [33] Kishani PS, Rusch ET, Arundel P et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 2017; 122: 4-17.
- [34] Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al. Enzyme replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366 : 904-13.
- [35] Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrin Metab* 2018; 101: 334-42.
- [36] Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016; 1 : 1-10, e85971.
- [37] Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1203-8.
- [38] Camacho PM, Painter, Kadanoff R. Treatment of adult hypophosphatasia with teriparatide. *Endocr Pract* 2008; 14: 2014-8.
- [39] Gagnon C, Sims NA, Mumm S et al. Lack of sustained response to teriparatide in a patient with adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1007-12.
- [40] Laroche M. Failure of teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 250
- [41] Camacho PM, Mazhari AM, Wilczynski C et al. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide : report of 2 patients and review of the literature. *Endocr Pract* 2016; 22 : 941-50.
- [42] Seefried L, Baumann J, Hemley S et al. Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia. *J Clin Invest* 2017; 127 : 2148-58.

[43] Remde H, Cooper MS, Quinkler M. Successful asfotase alfa treatment in an adult dialysis patient with childhood-onset hypophosphatasia. *J Endocr Soc* 2017; 1: 1188-93.

[44] Klidas P, Severt J, Aggers D et al. Fracture healing in two adult patients with hypophosphatasia after asfotase alfa therapy. *JBMR Plus* 2018; 2: 304-7.

## Légende des Figures et tableaux

**Figure 1 :** Rôle schématique de la phosphatase alcaline dans la minéralisation de la matrice osseuse par dépôt de cristaux d'hydroxyapatite.

a : Les phosphates inorganiques (Pi) sont générés par la phosphatase alcaline non spécifique (TNSALP) par déphosphorylation des pyrophosphates inorganiques extra-cellulaires (ePPi) ou des nucléosides triphosphates (NTPs). Les ePPi proviennent des pyrophosphates intracellulaires (iPPi) qui traversent la membrane plasmique grâce à ANKH, protéine transmembranaire).

b : Le déficit en TNSALP va entraîner une accumulation de PPi, une diminution de la disponibilité de phosphate, et sera à l'origine d'une diminution de la formation des cristaux d'hydroxyapatite avec défaut de la minéralisation osseuse.

**Figure 2 :** Principales manifestations cliniques observées au cours de l'hypophosphatasie

Abréviations : PAL : phosphatases alcalines ; PLP : pyridoxal-5'-phosphate ; PPi : pyrophosphate inorganique ; PEA : phosphoéthanolamine

**Figure 3 :** Hypophosphatasie chez l'enfant forme infantile

Atteinte sévère de la minéralisation osseuse. Métaphyses irrégulières, côtes fines.

*(L'auteur remercie le Docteur G Baujat pour ces radiographies)*

**Figure 4 :** Hypophosphatasie chez l'enfant forme juvénile

Trouble de la minéralisation prédominant au niveau des métaphyses et des épiphyses ; langues de radiotransparence

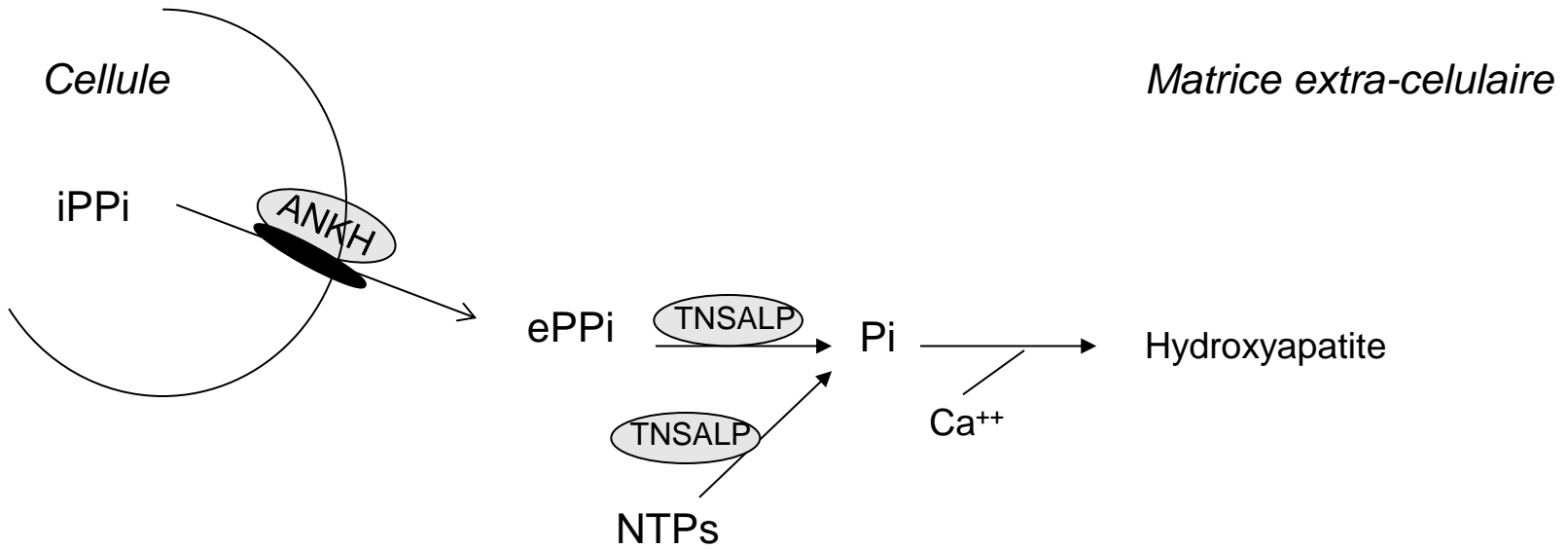
*(L'auteur remercie le Docteur G Baujat pour ces radiographies)*

**Figure 5 :** Hypophosphatasie avec mutation génétique découverte à la l'âge adulte

a : Fracture du deuxième métatarse gauche chez une patiente ayant présenté de l'âge de 45 ans des fractures métatarsiennes récidivantes, une fracture du poignet, s'accompagnant d'une déminéralisation osseuse et de troubles de l'émail dentaire

b,c,d : Patiente présentant des lésions de chondrocalcinose articulaire diffuses et d'apatite. Un premier épisode d'arthrite chondrocalcinose au niveau de la hanche droite à l'âge de 41 ans, a été suivi par de nombreux autres épisodes d'arthrites des poignets, genoux chez cette patiente ayant également une déminéralisation osseuse et des antécédents de fracture du tarse gauche (os naviculaire) pour un traumatisme minime.

Figure 1  
(a)



(b)

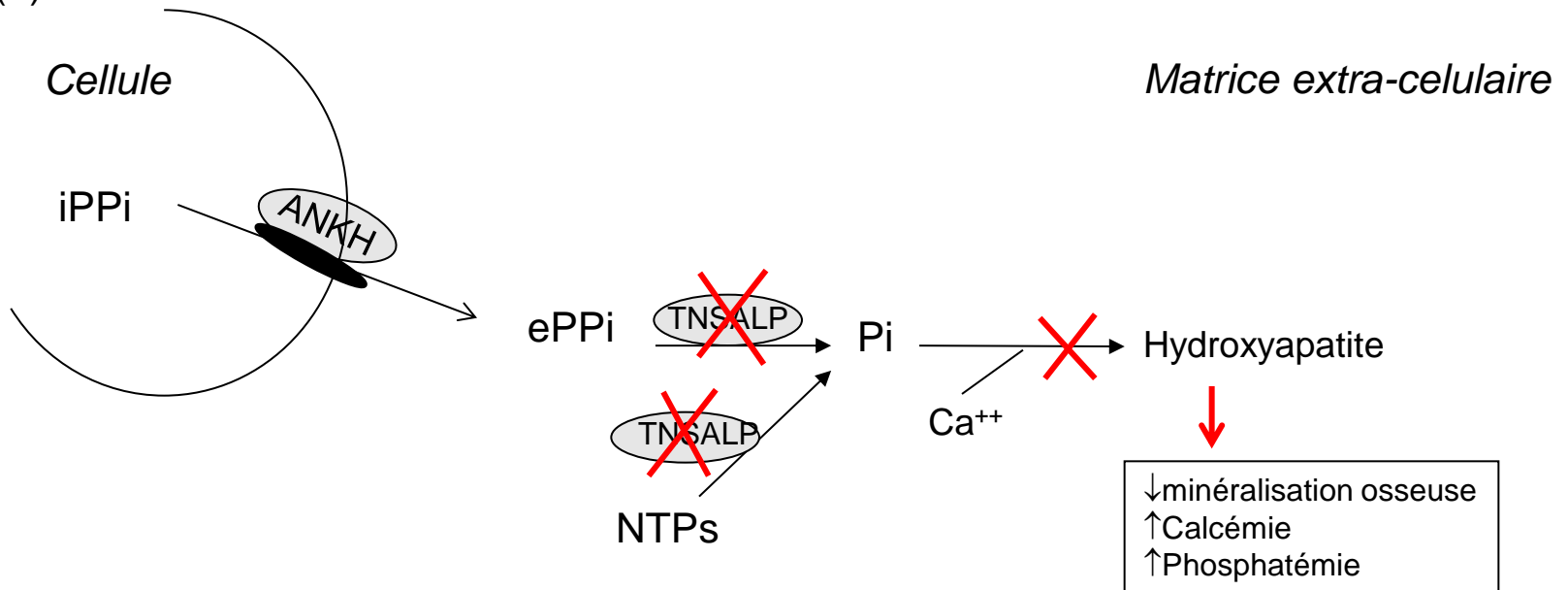


Figure 2

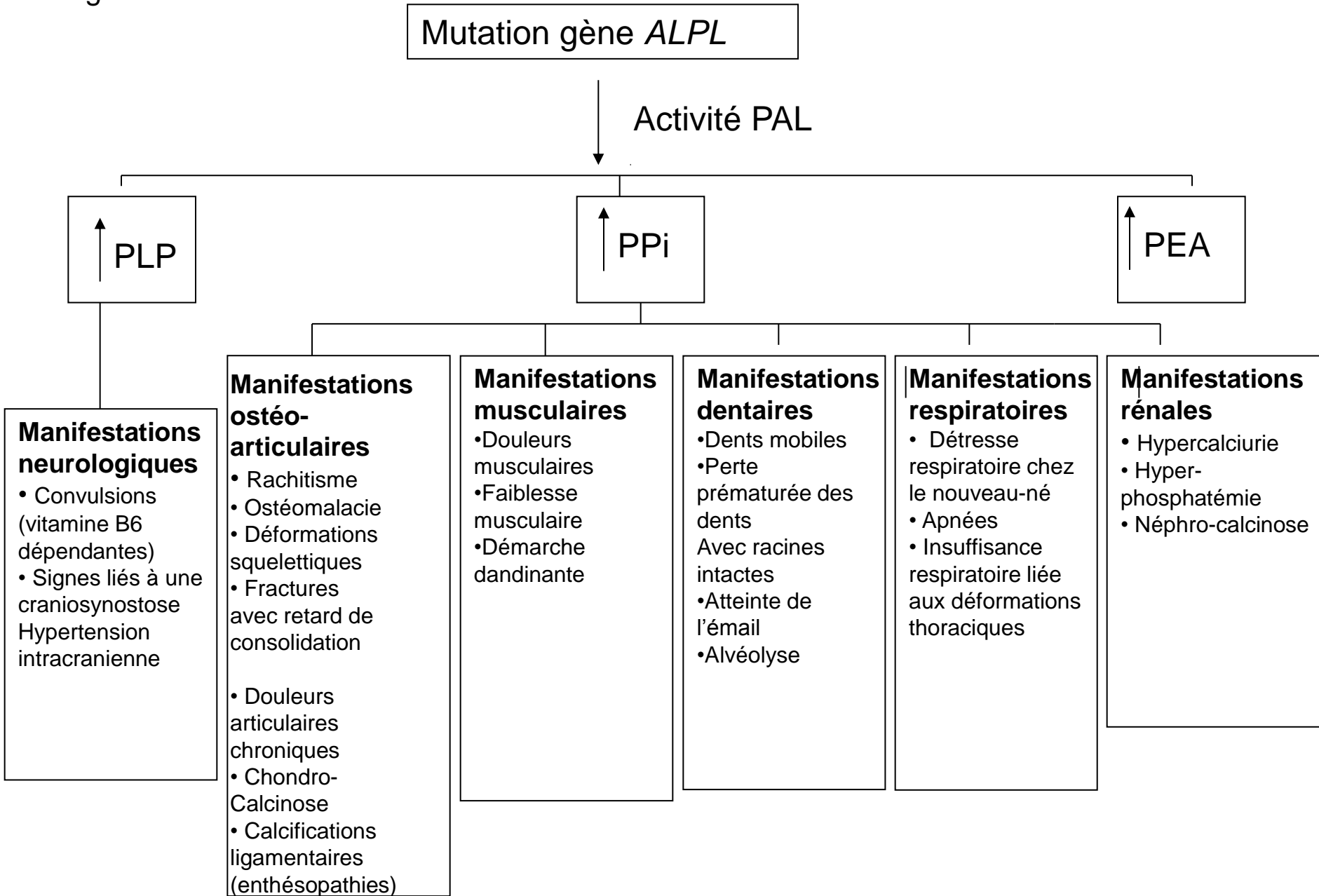
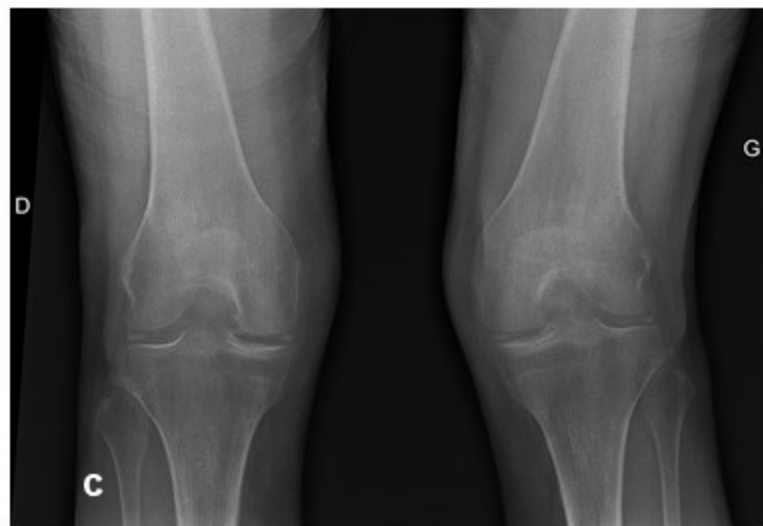
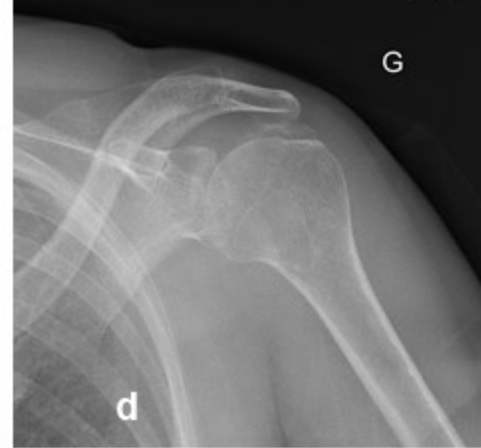


Figure 3



Figure 4





**Tableau I : Principaux diagnostics différentiels de l'hypophosphatasie [13, 15].**

En cas de suspicion d'hypophosphatasie péri-natale	En cas de suspicion d'hypophosphatasie chez un nourrisson ou un enfant	En cas d'hypophosphatasie chez l'adulte
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéogenèse imparfaite</li> <li>- Dysplasie cleidocrânienne</li> <li>- Mucopolidose de type II</li> <li>- Syndrome de Stüve et Wiedemann</li> <li>- Maladie de Caffey</li> <li>- Chondrosplasie avec défaut de minéralisation</li> <li>- Dysplasie kyphomélique</li> <li>- Dysplasie campomélique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéogenèse imparfaite</li> <li>- Ostéoporose idiopathique juvénile</li> <li>- Rachitisme nutritionnel</li> <li>- rachitisme hypophosphatémique</li> <li>- Syndrome de Cole-Carpenter</li> <li>- Syndrome de Hadju-Cheney</li> <li>- Mucopolidose de type II</li> <li>- Ostéomyélite chronique multifocale récurrente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéogenèse imparfaite</li> <li>- Ostéoporose</li> <li>- Autres causes d'ostéomalacie</li> <li>- Hypophosphatémie liée à l'X</li> <li>- Arthrose précoce</li> <li>- Autres causes de chondrocalcinose</li> </ul>

