



Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

HYPOPHOSPHATASIE

**Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) de la filière
OSCAR**

CRMR du métabolisme du Calcium et du Phosphate

CRMR Maladies Osseuses Constitutionnelles

Juillet 2021

Synthèse à destination du médecin traitant

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie génétique rare (1/300 000 pour les formes sévères, 1/100 000 pour les formes modérées, valeurs possiblement sous-estimées en raison de l'absence de diagnostic dans les formes modérées de la maladie). Elle affecte principalement la minéralisation osseuse et dentaire. Elle est causée par des variants pathogènes mutations du gène *ALPL* codant pour l'enzyme phosphatase alcaline non tissu-spécifique (TNSALP), gène localisé sur le bras court du chromosome 1.

Le déficit ou l'absence d'activité de cette enzyme est responsable d'une anomalie de minéralisation de la plaque de croissance (rachitisme, uniquement présent chez l'enfant), de l'os (ostéomalacie) et des dents. De plus, le déficit de TNSALP conduit à un déficit en vitamine B6 (pyridoxine) et une accumulation pathologique de substrats des phosphatases alcalines qui peuvent être responsables de signes extra-osseux notamment neurologiques (convulsions sensibles à la pyridoxine) et musculo-articulaires (arthropathie microcristalline, fatigabilité/hypotonie musculaire).

La maladie est très hétérogène dans sa présentation, sa sévérité et son évolution. La sévérité des symptômes est corrélée au mode de transmission et au type de la variation génétique déterminant l'activité TNSALP résiduelle. Ainsi, il existe tout un continuum entre des formes périnatales létales jusqu'à des formes à expression uniquement dentaire. Historiquement, on distingue six formes cliniques en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. La distinction absolue entre ces différentes formes est cependant à présent moins formelle. Schématiquement, plus les symptômes apparaissent tôt dans la vie, plus la maladie est sévère.

Lorsque la révélation est périnatale, les patients présentent une insuffisance de minéralisation de l'ensemble du squelette qui peut apparaître in utero avec une insuffisance respiratoire néonatale, une hypercalcémie/hypercalciurie/hyperphosphorémie à PTH freinée, une néphrocalcinose, une hypotonie et des convulsions.

Les nourrissons peuvent présenter des signes à type de déficit staturo-pondéral, une hypotonie, des difficultés alimentaires, des déformations osseuses (pectus anormal, cypho-scoliose, craniosténose, genu varum), des infections broncho-pulmonaires, une hypercalcémie/hypercalciurie à l'origine de néphrocalcinose.

Les enfants peuvent présenter une chute prématurée des dents temporaires, plus rarement des anomalies de la dentine ou de l'émail des dents, une hypotrophie et/ou déficit statural, une démarche dandinante, des fractures métaphyso-diaphysaires non traumatiques avec retard de consolidation, des anomalies métaphysaires, une hypominéralisation osseuse et une fatigabilité musculaire.

Il existe également une forme régressive, dite « périnatale bénigne », dont les signes squelettiques détectés pendant la grossesse, s'améliorent à partir du 3^{ème} trimestre et/ou pendant les premières années de vie.

Chez les adultes (formes détectées à l'âge adulte et formes pédiatriques devenues adultes), les deux symptômes dominants sont les fractures par ostéomalacie et les atteintes articulaires par pathologie microcristalline (chondrocalcinose). Les fractures caractéristiques sont celles des métatarses, répétées avec retard de consolidation et pseudarthrose, les fractures de la diaphyse fémorale et de la corticale externe de la région sous trochantérienne. Il existe aussi d'autres complications musculo-squelettiques : douleurs diffuses, calcifications périarticulaires,

enthésopathies/ossifications et faiblesse musculaire proximale. Les patients présentent parfois aussi des mobilités dentaires augmentées qui peuvent aboutir à une perte précoce des dents définitives, et des troubles de l'émail et de la dentine. Certains patients n'ont qu'une forme dentaire (perte prématurée de dents temporaires ou définitives, nombreuses caries, anomalies de forme ou de structure des dents temporaires ou définitives).

Le diagnostic biologique de l'HPP repose sur le dosage de l'enzyme TNSALP dans le sérum. L'activité de cette enzyme est abaissée chez ces patients, et cela d'autant plus que la forme clinique est sévère. L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de l'âge du patient, ainsi que du contexte (puberté, grossesse, certains médicaments, fractures récentes, infection virale).

Le diagnostic moléculaire associé à un conseil génétique permet de proposer un diagnostic prénatal aux couples ayant déjà un enfant atteint, et de dépister les porteurs hétérozygotes de la mutation chez les apparentés, qui peuvent ne présenter que des signes cliniques frustes, passés inaperçus.

Il existe depuis quelques années (commercialisation en 2018) une **enzymothérapie substitutive spécifique** (Asfotase alfa – Strensiq®), qui a révolutionné la prise en charge et l'évolution des formes sévères d'HPP. Cette nouvelle thérapeutique accompagne dorénavant la prise en charge symptomatique classique de l'HPP (antalgiques, prises en charge dentaire, orthopédique et rhumatologique), dans un parcours aujourd'hui mieux défini et adapté au stade évolutif et aux complications intercurrentes. Les indications de l'Asfotase alfa sont prédéfinies et sa prescription initiale réservée aux Centres de la filière OSCAR impliqués dans cette pathologie. La participation aux **registres** existants (Phénodent et Alexion 501) est fortement conseillée chez les patients traités par Strensiq® afin de mieux évaluer la tolérance et le bénéfice de ce traitement à long terme.

Contacts utiles

Coordonnées des centres de référence et de compétences

<https://www.filiere-oscar.fr/>

Orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=436

Association de patients: Hypophosphatasie Europe

Mail : contact@hypophosphatasie.com Site internet: www.hypophosphatasie.com

Page Facebook : www.facebook.com/Hypophosphatasie-Europe-674308855928766/