



focus

Archives de
Pédiatrie

SEPTEMBRE 2015

L'HYPOPHOSPHATASIE

L'hypophosphatasie est une maladie génétique due à une diminution de l'activité des phosphatases alcalines. Les formes très sévères, rares, se manifestent par une déminéralisation majeure du squelette parfois visible *in utero*. Cependant, pour la grande majorité des enfants atteints, l'extrême variabilité des présentations cliniques va de l'hypotonie, la déshydratation, le retard de croissance à la chute précoce des dents temporaires (de lait) puis éventuellement plus tard des dents permanentes.

Le pédiatre doit, alors, avoir l'œil attiré par un chiffre bas de phosphatases alcalines ! Dans ce focus, nous aborderons les multiples facettes de l'hypophosphatasie : clinique, métabolique, dentaire et génétique. Nous ferons un focus sur la prise en charge dans le cadre des Centres de Référence et des Filières Maladies Rares, avec l'aide de l'association Hypophosphatasie Europe.



Elsevier Masson

Brochure réalisée avec le soutien institutionnel
du laboratoire Alexion Pharma France

ÉDITO

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie rare due à un défaut d'activité enzymatique de la phosphatase alcaline par mutation du gène *ALPL*. La grande majorité des formes diagnostiquées *in utero* sont létales. Lorsque le diagnostic est porté très tôt dans l'enfance la pathologie est souvent très sévère, associant, entre autres, un défaut de minéralisation du squelette, une hypercalcémie et un déficit musculaire. Chez d'autres patients, la survenue d'une fracture ou la perte précoce de dents peut être l'unique symptôme. Le spectre des manifestations cliniques est extrêmement étendu, expliquant probablement le retard au

diagnostic. Le diagnostic peut parfois être confondu avec d'autres pathologies, en particulier l'ostéogenèse imparfaite. Lorsque le diagnostic est évoqué, les investigations paracliniques qui permettent de le confirmer sont simples. Les radiographies standards et le dosage des phosphatases alcalines orientent le diagnostic. Le dosage des substrats des phosphatases alcalines sont de bons éléments diagnostiques mais l'analyse moléculaire est l'élément majeur du diagnostic final. Aujourd'hui, l'hypophosphatasie est une pathologie que l'on ne pense pas si rare, du moins dans sa forme la plus modérée, pour laquelle il existe un parcours de soins identifié, et l'errance diagnostique des patients s'est considérablement raccourcie. Le traitement de l'hypophosphatasie se fait avec l'aide d'un réseau de soins expert composé de Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et de filières Maladies Rares. Il doit s'adapter à chaque situation pour les apports vitamino-calciques, la prise en charge bucco-dentaire, monitorer la croissance, renforcer la masse musculaire et anticiper les complications.

Pr Agnès Linglart (Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique - Bicêtre Paris Sud)
et Dr Étienne Mornet (Laboratoire de génétique constitutionnelle, néonatale et postnatale - Le Chesnay)

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'HPP est une maladie retrouvée dans tous les pays. L'incidence des formes sévères de l'HPP a été estimée à 1/100 000 au Canada sur la base de registres pédiatriques et 1/300 000 en Europe sur la base du diagnostic moléculaire. L'incidence des formes modérées est plus difficile à estimer en raison de la pénétrance incomplète du trait dans les formes dominantes (la pénétrance est la proportion d'individus atteints parmi ceux qui portent le gène muté). Il est cependant attendu que l'incidence des formes modérées soit très supérieure à celle des formes sévères puisque les hétérozygotes sont fréquents dans la population générale (entre 1/270 et 1/150), et que le mode de transmission autosomique dominant concerne la moitié des formes modérées (voir encart génétique). Selon une étude de 2011, l'incidence des formes modérées pourrait atteindre 1/6370.

GÉNÉTIQUE

Les formes sévères de l'HPP (néonatale et infantile) sont transmises de façon autosomique récessive¹. Le risque pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint d'avoir à nouveau un enfant atteint est donc de 25 %. Le plus souvent la forme clinique sera similaire ou très proche, mais il existe une certaine hétérogénéité familiale dans la gravité de l'atteinte. Les couples ayant déjà eu un enfant atteint peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal. Dans les formes plus modérées cohabitent les modes de transmission autosomique récessive et autosomique dominante. Près de la moitié des cas d'HPP modérée sont des formes exprimées à l'état hétérozygote. On a dénombré à ce jour plus de 280 mutations différentes dans le gène *ALPL* responsables de l'HPP. Cette hétérogénéité génétique affecte autant les formes sévères que les formes modérées de la maladie. La majorité

de ces mutations sont des mutations faux-sens qui peuvent conférer à la protéine une activité enzymatique résiduelle plus ou moins importante selon l'acide aminé qui est affecté.

Coordination : Agnès Linglart et Étienne Mornet. **Rédaction** : Agnès Linglart, Étienne Mornet, Agnès Bloch-Zupan et Steve Ursprung.

Liens d'intérêts : Agnès Linglart a perçu des honoraires de consultation de la part d'Alexion Pharma France et des honoraires pour des conférences. Agnès Bloch-Zupan a perçu des honoraires pour un travail de recherche de la part d'Alexion.

La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et du comité de rédaction de la revue. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le Laboratoire Alexion Pharma France. Le sponsor n'est pas intervenu dans la rédaction des contenus.

Coordination médicale : Dr Catherine Romain. **Responsable de marché** : Benoît Sibaud b.sibaud@elsevier.com. **Chef de projet** : Marie Sadoux.

Conception graphique : Jennifer Brial. **Crédits photographiques** : Agnès Linglart et Agnès Bloch-Zupan.

© Elsevier Masson SAS. 2015. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical.

In utero

Période néonatale

Petite enfance

osseux

Fémurs courts, courbes

Déminéralisation, fractures, rachitisme

Démarche

Chute précoce de dents d

Craniosténose



La voûte crânienne est déminéralisée à cause de la fermeture des sutures et de l'hypertension intracrânienne. Les impressions digitiformes sont visibles à la radiographie standard.



Forme sévère d'une hypophosphatasie chez un garçon de 3 ans. Notez la déminéralisation sévère, l'aspect très fin des corticales, l'élargissement des métaphyses très irrégulier avec un aspect en « épérons ».



SIGNES CLINIQUES

musculaires

Hypotonie, déficit musculaire

Déformation d

Douleurs musculaires

articulaires

Douleur

respiratoires

Détresse respiratoire, décompensation respiratoire

neurologiques

Convulsions, état de mal

TROUBLES MÉTABOLIQUES

Hypercalcémie

Hyperphosphatémie

PTH basse

Baisse des phosphatases alcal

Absence de prise de poids, déshydratation

Vomissements

Néphrocalcinose

Enfance

Adolescence

CLINIQUE²

Fractures, difficultés de consolidation
Dandinante, retard de croissance
Allait avec la racine intacte, perte de dents (encadré 1)



Enfant de 18 mois avec Hypophosphatasie.



Radiographie d'un enfant sain de 20 mois, pour comparaison.

Les membres inférieurs

Les articulaires

Les

Encadré 1. Atteintes bucco-dentaires³

Les atteintes bucco-dentaires rencontrées dans les différentes formes d'hypophosphatasie³ sont multiples. La perte précoce des dents temporaires et/ou permanentes est liée à une anomalie de formation de l'attache de la dent par son cément à l'os alvéolaire via le ligament alvéolo-dentaire.

Les dents temporaires sont perdues avant l'âge de 3 ans avec une racine intacte et une fonte progressive du parodonte et ceci en l'absence d'inflammation des tissus de soutien.

La perte précoce des dents temporaires est un signe d'appel pouvant conduire au diagnostic de l'hypophosphatasie. Ce signe est particulièrement important à reconnaître pour le diagnostic des formes modérées de la maladie où la symptomatologie osseuse peut être discrète voir absente.

Des anomalies de formation/minéralisation touchent tous les tissus durs de la dent à savoir : l'émail (présence de stries, d'hypoplasies), la dentine tant au niveau coronaire que radiculaire (retard de formation/minéralisation de la dentine, chambres pulpaire larges, taurodontisme des molaires, racines courtes), le cément et l'os alvéolaire.

Une susceptibilité à la carie dentaire est décrite dans la littérature.

Le suivi bucco-dentaire va se concentrer sur la prévention, la santé bucco-dentaire, permettre la réhabilitation de la cavité buccale et le remplacement des dents perdues par le port d'une prothèse et ceci même chez le jeune enfant. Des implants seront envisagés chez l'adulte.



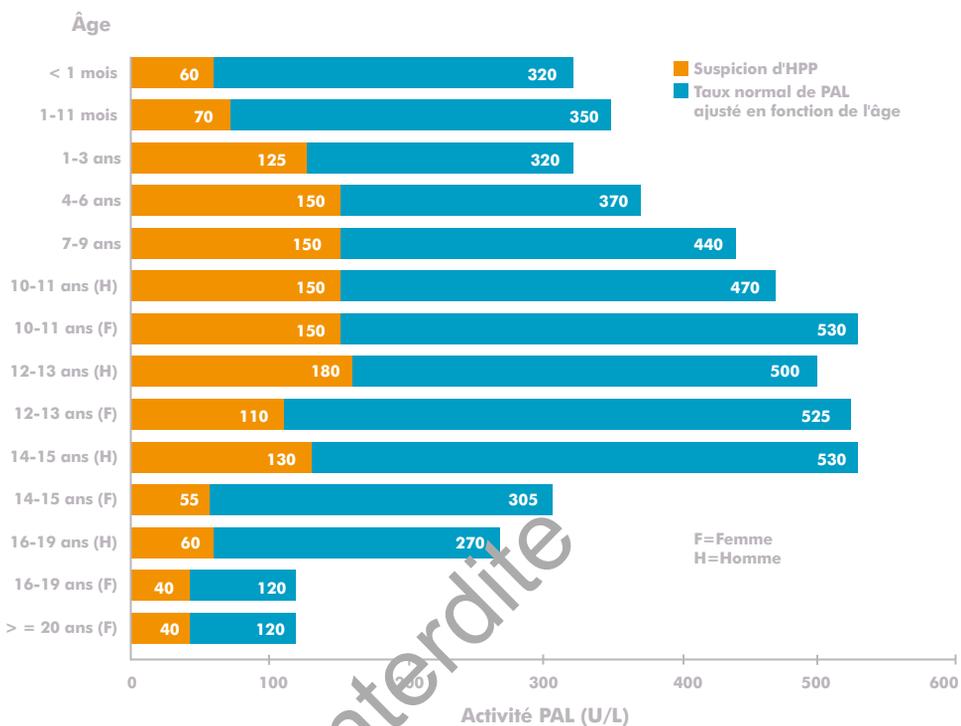
Perte précoce, avant l'âge de 3 ans, de dents temporaires. Ici une canine maxillaire temporaire droite avec sa racine intacte, perdue spontanément, chez un patient atteint d'hypophosphatasie.

Flashez-moi pour plus d'illustrations



LE DOSAGE DES PHOSPHATASES ALCALINES

Les taux de phosphatase alcaline (PAL) dépendent de l'âge de l'enfant, du sexe et de la technique de dosage utilisée. Les normes indiquées ici ne sont qu'indicatives. Elles représentent la synthèse des données publiées par plusieurs équipes nord-américaines, françaises, allemandes et publiées sur le site www.aruplab.com. Les valeurs limites inférieures à la normale doivent faire suspecter une hypophosphatasie dans un contexte clinique évocateur⁴.



PRISE EN CHARGE

PÉRIODE NÉONATALE*

- Support ventilatoire, voire ventilation artificielle
- Hyperhydratation
- Arrêt des apports IV en calcium et en phosphore
- Support nutritionnel (lait pauvre en calcium de type Locasol® si hypercalcémie menaçante)
- Apport en vitamine D uniquement si carence
- Vitamine B6

PETITE ENFANCE*

- Contrôler les apports en calcium et en vitamine D (maintenir un taux de 25OHD autour de 20 ng/ml)
- En cas de support nutritionnel, surveiller la prise de poids et la croissance
- Kinésithérapie, ergothérapie pour l'aide à la marche
- Traitement de la craniosténose si retentissement fonctionnel
- Traitement chirurgical des fractures en milieu spécialisé
- Traitement et suivi dentaires en milieu spécialisé

ENFANCE, ADOLESCENCE^{5*}

- Contrôler les apports en calcium et en vitamine D (maintenir un taux de 25OHD autour de 20 ng/ml)
- Suivi de la croissance
- Kinésithérapie de renforcement musculaire
- Antalgiques, en privilégiant les anti-inflammatoires
- Traitement chirurgical des fractures en milieu spécialisé
- Traitement et suivi dentaires en milieu spécialisé
- Organiser la transition avec une équipe multidisciplinaire adulte

*Dans toutes les situations difficiles, contactez le(s) Centres(s) de Référence des Maladies Rares (CRMRS)

Références :

- Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. Eur J Hum Genet EJHG. avr 2014;22(4).
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: Validation And Expansion Of The Clinical Nosology For Children From 25 Years Experience With 173 Pediatric Patients. Bone. 27 févr 2015; 3. Reibel A, Manière MC, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, Bloch-Zupan A. Oro-dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2009 Feb 21;4:6. 4. Fraser D. Hypophosphatasia. Am J Med. mai 1957;22(5):730-46.
- Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. Bone. mai 2013;54(1):21-7.

