



# Détection de l'hypophosphatasie chez l'adulte hospitalisé en Rhumatologie et Médecine Interne : Une étude multicentrique sur 10 ans.

Mémoire de DES de Rhumatologie

Soutenance le 6 octobre 2018 – SRO Pontivy

Justine VIX

# INTRODUCTION (1)

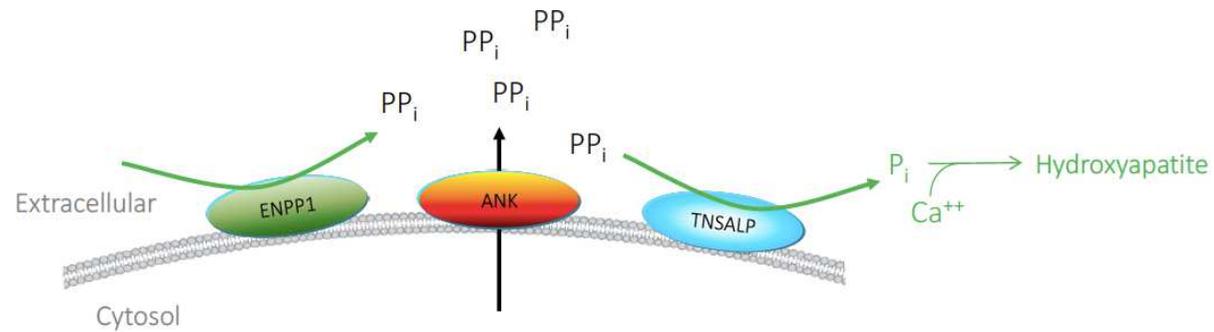
---

- **Hypophosphatasie (HPP) :**

- Maladie génétique rare
- Mutations du gène (TNSALP) codant pour la phosphatase alcaline non spécifique des tissus
  
- 6 formes
  - périnatale (létale)
  - prénatale bénigne
  - Infantile
  - juvénile
  - adulte
  - odonto-hypophosphatasie
  
- Prévalence de 1/6370 à 1/300 000
- Prévalence plus difficile à estimer chez l'adulte

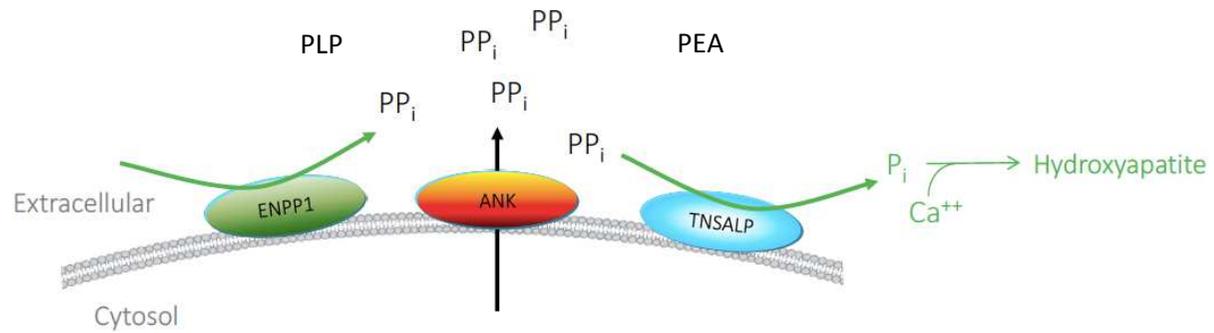
## INTRODUCTION (2)

---

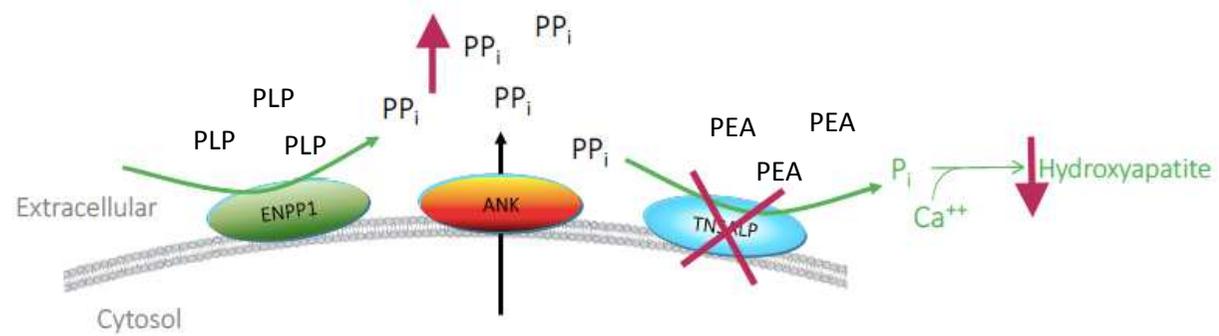


- La mutation de TNSALP: accumulation PP<sub>i</sub>
  - Trouble de la minéralisation osseuse et dentaire

# INTRODUCTION (2)

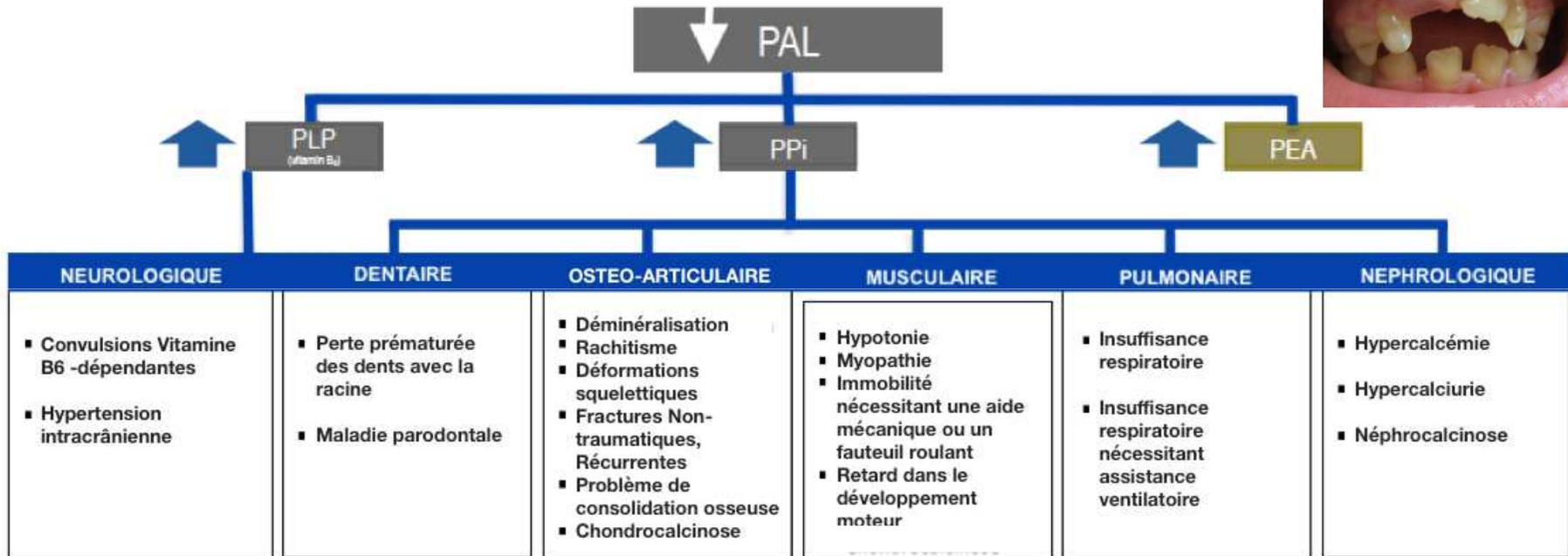


- La mutation de TNSALP: accumulation PP<sub>i</sub>
  - Trouble de la minéralisation osseuse et dentaire



# INTRODUCTION (3)

- Manifestations de l'hypophosphatasie (HPP) :



# INTRODUCTION (4)

---

- **Hypophosphatasémie :**

- Baisse PAL < 40 UI /l chez l'adulte

- Etiologies variées

- Sepsis, défaillance multiviscérale, traumatisme sévère, chirurgie hémorragique
- Maladies de Wilson, de Cushing, cœliaque
- Bisphosphonates /Dénosumab
- Anémie pernicieuse ou sévère, insuffisance hépatique
- Hypothyroïdie, hypoparathyroïdie
- Carences (magnésium, zinc, vitamine C), hypervitaminose D
- Hypophosphatasie

- Prévalence estimée à 0,05 % dans la population générale , probablement sous-estimée

- Doit faire rechercher l'HPP génétique si elle est associée à des symptômes évocateurs

- Pathologies articulaires (chondrocalcinose, arthrose diffuse)
- Pathologies ab-articulaires (tendinopathies, maladie à dépôts d'apatite)
- Déminéralisation osseuse, fractures, fissures
- Pertes dentaires précoces

# OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

---

- Principaux :

- Prévalence et la reconnaissance de l'hypophosphatasémie
- Prévalence de l'hypophosphatasie probable et prouvée génétiquement

- Secondaires :

- Caractérisation de deux populations de patients
- Etiologies des hypophosphatasémies
- Description des patients présentant une hypophosphatasémie persistante
- Et de ceux suspectés de présenter une hypophosphatasie génétique.

# METHODES (1)

---

- Etude rétrospective, descriptive, multicentrique
- Entre 1<sup>er</sup> juillet 2007 et 1<sup>er</sup> juillet 2017
- Rhumatologie - Médecine Interne des CHU de Poitiers, Angers, Brest, Nantes et Tours
- Analyse de dossiers et des archives de patients ayant 2 dosages abaissés des PAL  $\leq$  35 UI/l

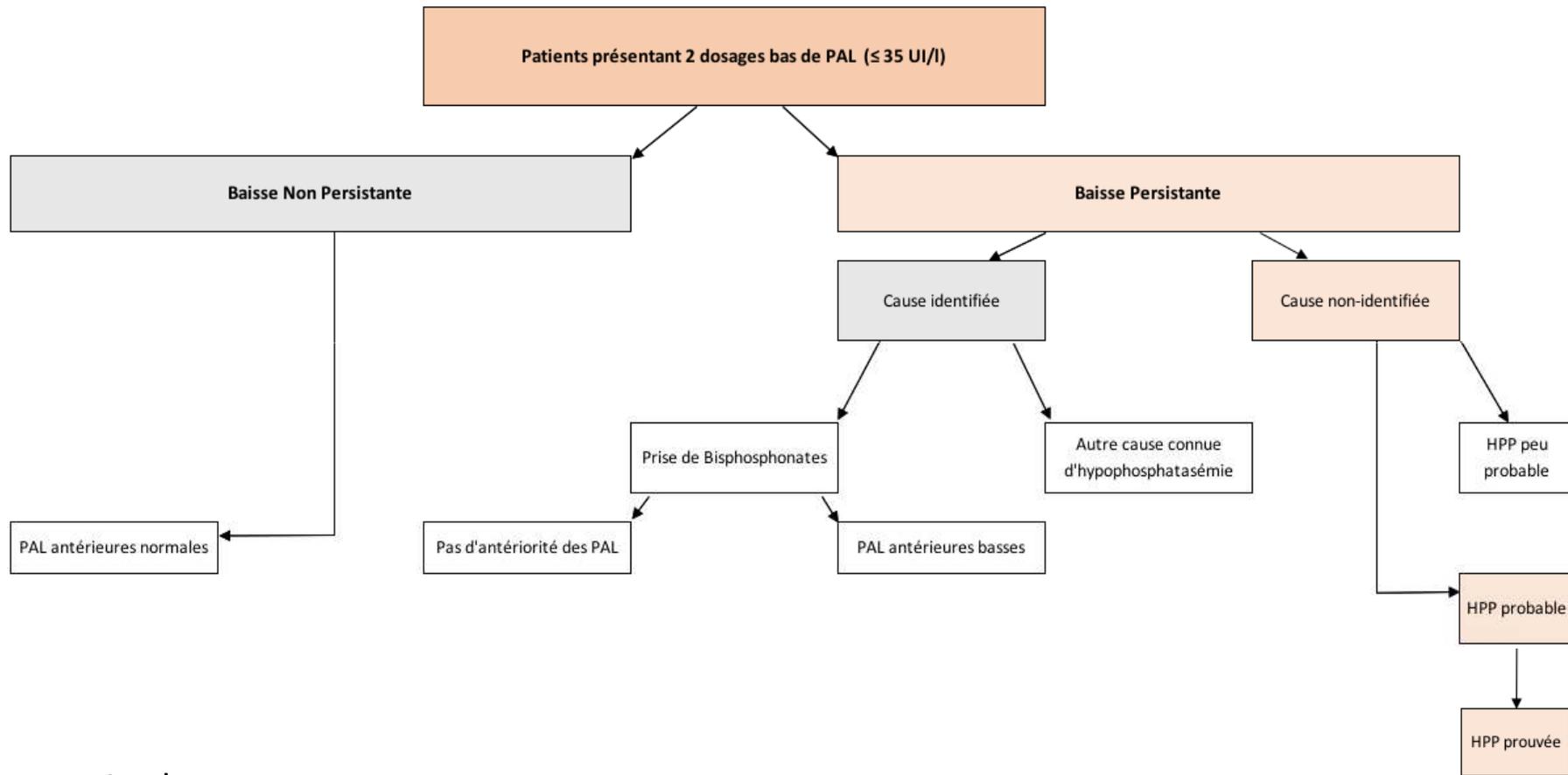
## METHODES (2)

---

- Cahier d'observation

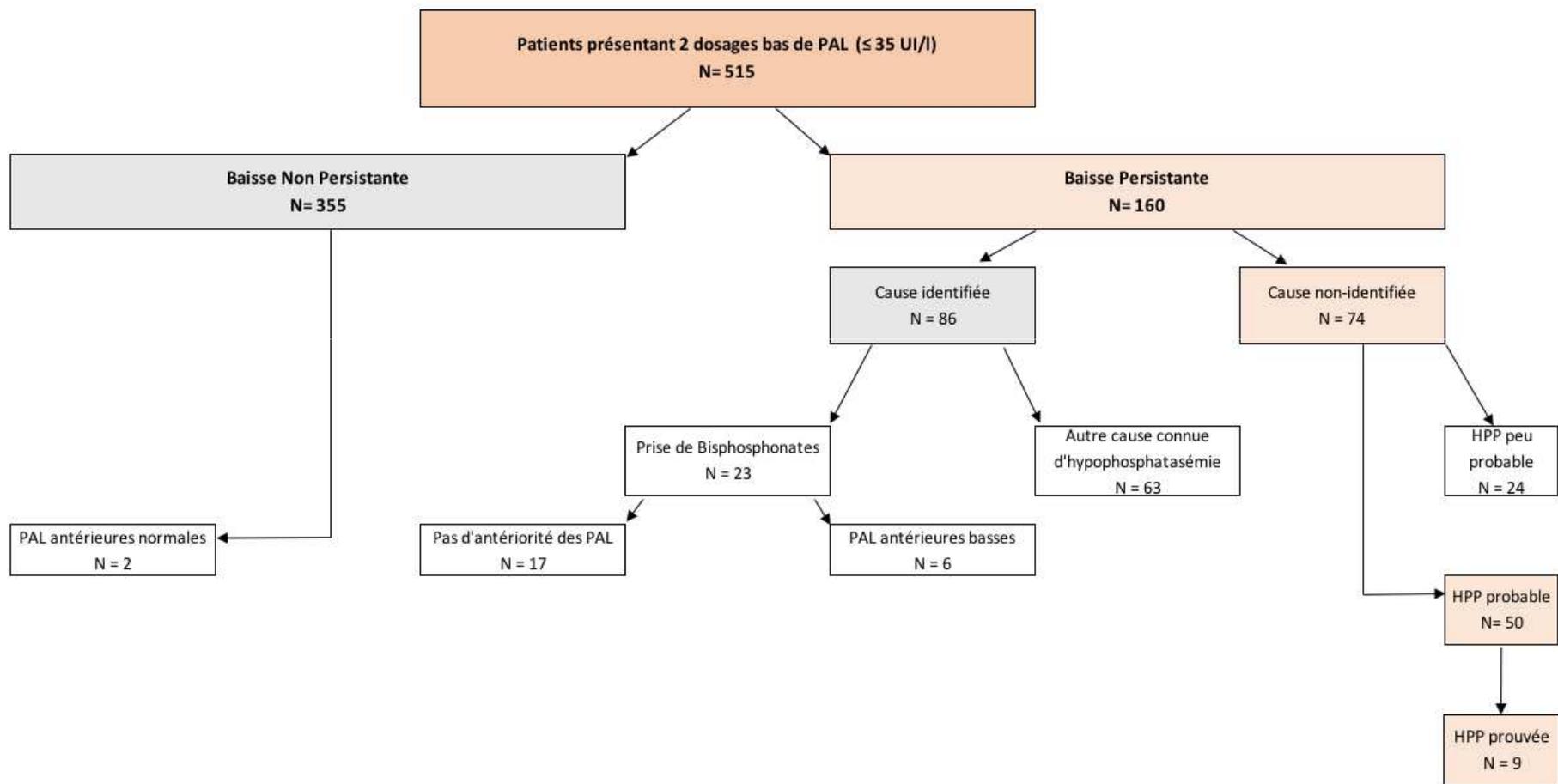
- Motif d'hospitalisation
- Antécédents
- Données cliniques
- Biologie (NFS, CRP, BH, créatinine, clairance, PTH, vitamine D25OH, Calcium, Phosphore, PAL osseuses, PLP, PEA)
- Imagerie
- Examens complémentaires réalisés (ostéodensitométrie, biopsies osseuses, test génétique ...)
- Notification / codage de l'hypophosphatasémie et de l'HPP
- Traitements prescrits

# METHODES (3)



- Analyses en sous-groupe:
  - Patients avec hypophosphatasémie sans étiologie retrouvée
  - Patients très suspects de présenter une HPP génétique

# RESULTATS (1)

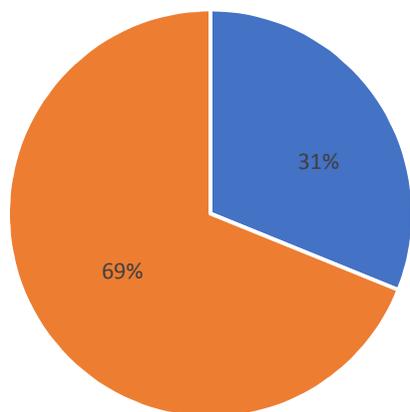


# RESULTATS (2)

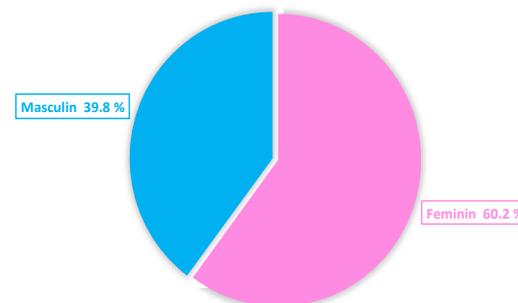
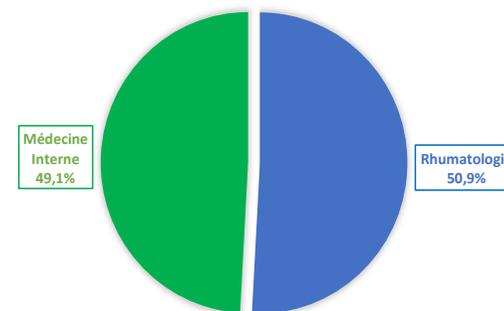
---

- **Prévalence de l'hypophosphatasémie hospitalière**

- 118 098 patients avec dosage des PAL
- 515 patients avaient des PAL basses ( $\leq 35$  UI/l), soit 0,436 %
  - 160 patients (31,07%) : hypophosphatasémie persistante
  - 355 patients (68,93%) : hypophosphatasémie non persistante



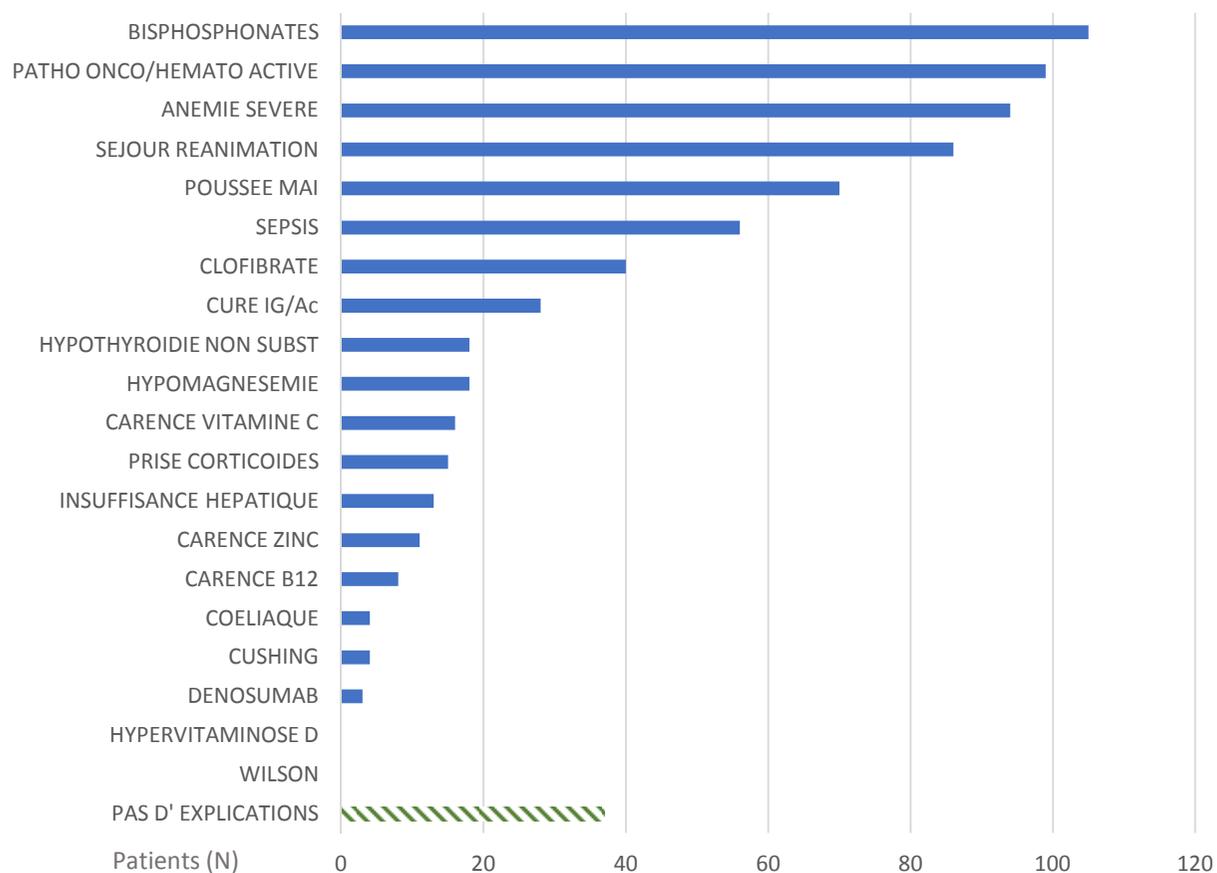
- Hypophosphatasémie persistante
- Hypophosphatasémie non persistante



## RESULTATS (3)

---

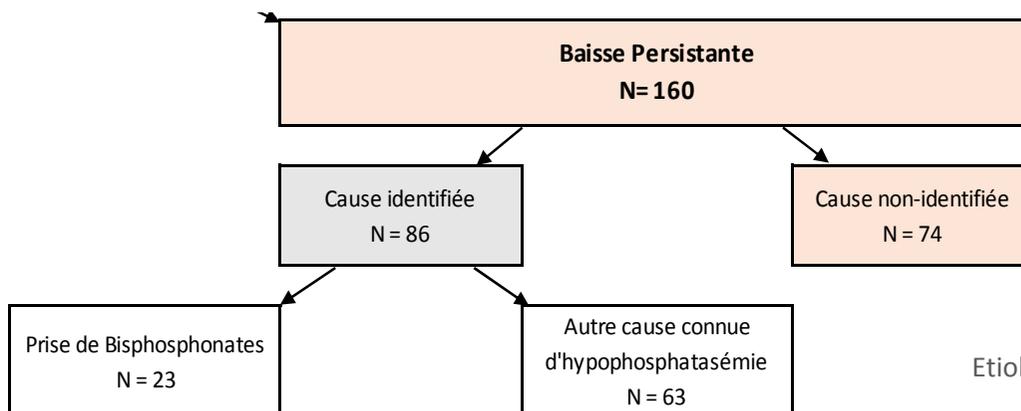
- Etiologies de l'hypophosphatasémie non persistante



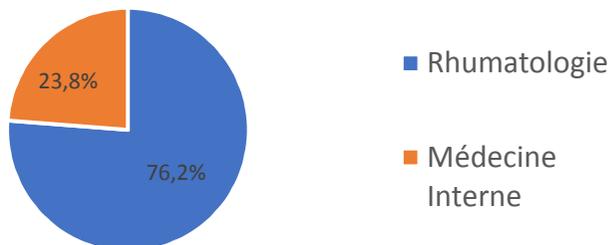
# RESULTATS (4)

- **Patients ayant une hypophosphatasémie persistante**

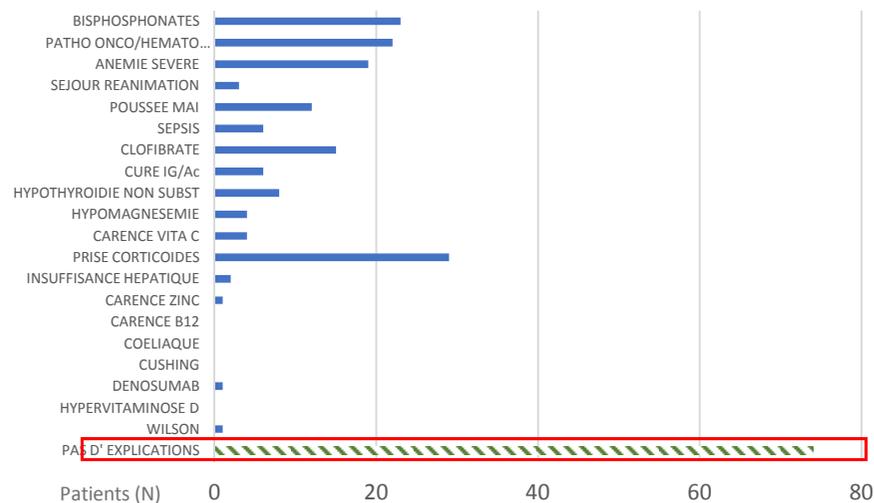
➤ 74 patients présentaient une baisse de PAL inexpliquée



➤ Parmi les 160 patients :



Etiologies des hypophosphatasémies persistantes



## RESULTATS (5)

- **Patients ayant une hypophosphatasémie persistante (n=160)**

Caractéristiques cliniques	N= 160
Antécédent familial d' hypophosphatasie n (%)	4 (2,50)
Antécédent de rachitisme dans l'enfance n (%)	5 (3,13)
Troubles neurologiques n (%)	46 (28,75)
Anomalies dentaires n (%)	9 (5,63)
_ Perte dentaire précoce n (%)	4 (2,50)
Douleurs n (%)	144 (90, 0)
Notion de déminéralisation osseuse / "ostéoporose" n (%)	38 (23,75)
Antécédent de fractures non-traumatiques n (%)	41 (25,63)
_ Nombre de fractures	2,04 [ 1 - 9 ]
Fissures n (%)	14 (8,75)
Déformations osseuses n (%)	30 (18,75)
Antécédent d'arthrite microcristalline n (%)	31 (19,38)
Chondrocalcinose articulaire n (%)	14 (8,75)
Rhumatisme à apatite n (%)	21 (13,13)
<b>Fractures</b>	<b>N= 41 (25,63 %)</b>
Site	
_ Rachis (1 ou plusieurs localisations) n (%)	16 (10)
_ Multiples n (%)	9 (5,63)
_ Membre supérieur n (%)	6 (3,75)
_ Femurs n (%)	4 (2,50)
_ Cheville, pieds n (%)	4 (2,50)
_ Bassin n (%)	2 (1,25)

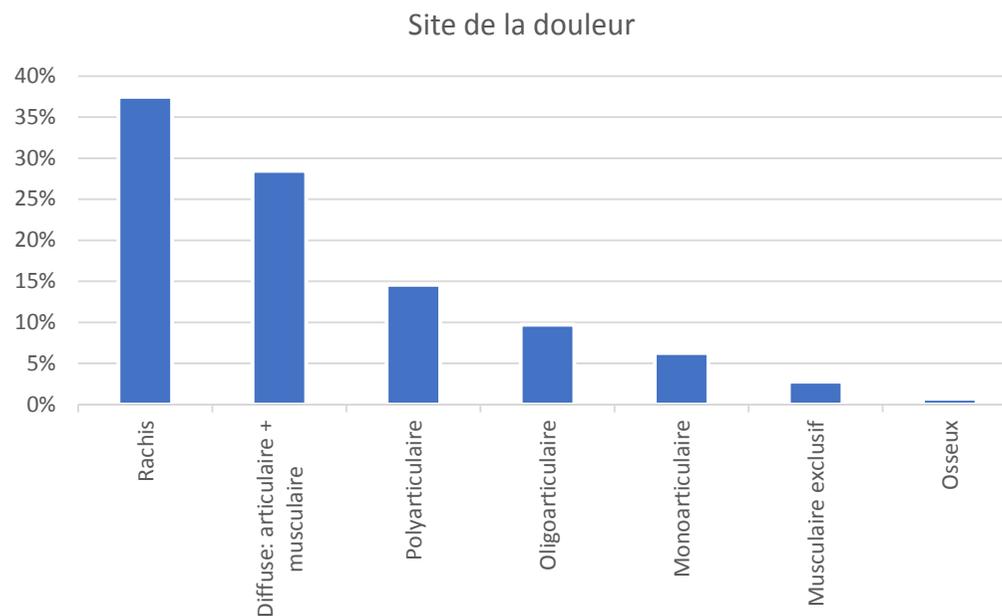
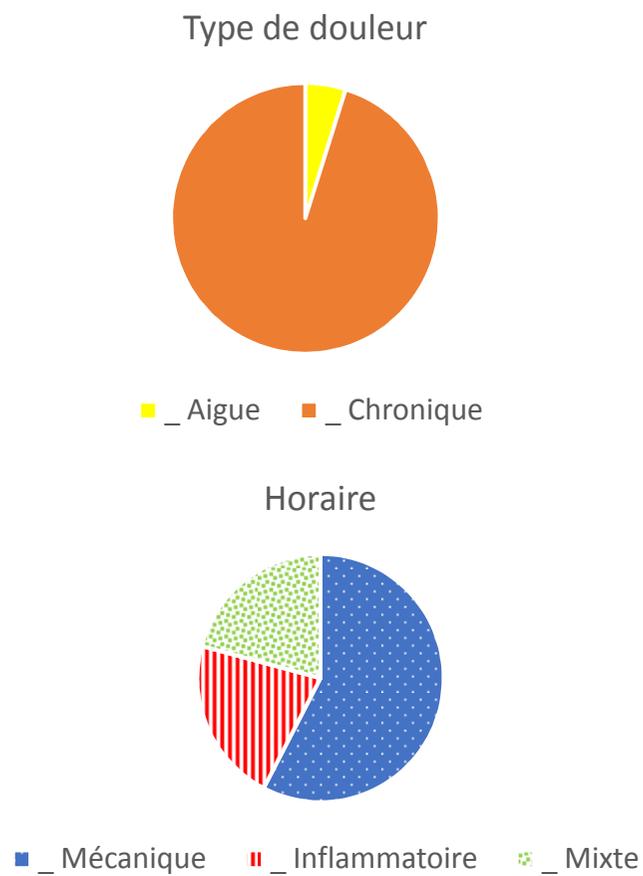
Dosages biologiques	Valeurs (UI/l)
Phosphatases alcalines <b>osseuses</b> (UI/l)	21 dosages
- Au 1er dosage	- <b>4,02</b>
- Au 2ème dosage	- <b>4,13</b>

Imagerie	N = 160
Scoliose n (%)	50 (31,25)
Présence de calcifications articulaires, ligamentaires ou tendineuse n (%)	55 (34,38)
_ Chondrocalcinose articulaire n (%)	21 (13,13)
_ Apatite n (%)	30 (18,75)
_ Association des deux n (%)	4 (2,50)
Présence de calcifications des disques intervertébraux	18 (11,25)
Présence de calcifications en région paravertébrale	24 (15,0)
Patients n'ayant eu aucune imagerie	/
_ Rachidienne n (%)	44 (27,50)
_ Articulations périphériques n (%)	64 (40,00)

Ostéodensitométrie	N = 45 (28,13 %)
_ Normale n (%)	12 (26,67)
_ Ostéopénie densitométrique n (%)	19 (42,22)
_ Ostéoporose densitométrique n (%)	14 (31,11)

# RESULTATS (6)

- Patients ayant une hypophosphatasémie persistante (n=160)



## RESULTATS (7)

- Patients ayant une hypophosphatasémie persistante inexpiquée (N=74)

Caractéristiques cliniques des hypophosphatasémies persistantes N=160	Expliquée par une autre étiologie N= 86	Non expliquée N= 74	p
Age lors du premier dosage abaissé de PAL $\leq$ 35 UI/l (années)	59,40 [ 22 - 91 ]	47,84 [ 21 - 83 ]	<0.0001
Valeur des PAL (UI/l)			
_ Lors du 1er dosage	28,12 [ 9 - 35 ]	27,62 [ 4 - 35 ]	0,73
_ Lors du 2ème dosage	28,53 [ 13 - 35 ]	28,01 [ 3 - 35 ]	0,95

Caractéristiques cliniques des hypophosphatasémies persistantes N=160	Expliquée par une autre étiologie N= 86	Non expliquée N= 74
Anomalies dentaires n (%)	2 (2,33)	7 (9,46)
_ Perte dentaire précoce n (%)	1 (1,17)	3 (4,05)
Douleurs n (%)	74 (86,05)	70 (94,59)

Dosages biologiques des hypophosphatasémies persistantes N=160	Expliquée par une autre étiologie N= 86	Non expliquée N= 74
Clairance rénale (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	81,87 [ 33 - 113 ]	91,04 [ 27 - 144 ]
25-OH vitamine D (ng/ml)	27,52 [ 5 - 142 ]	24,50 [ 7,7 - 51,7 ]
PEA urinaire ( $\mu$ mol/gCreatine/jour)	19,50 [ 19 - 20 ]	55,00 [ 20 - 90 ]
PLP sérique (nmol/l)	67,50 [ 45 - 90 ]	317,0 [ 34 - 600 ]

## RESULTATS (8)

- Patients ayant une hypophosphatasémie persistante inexpliquée (N=74)

Imagerie des hypophosphatasémies persistantes N=160	Expliquée par une autre étiologie N= 86	Non expliquée N= 74	p
Scoliose n (%)	30 (27,27)	20 (18,18)	0,56
Déminéralisation osseuse n (%)	42 (38,53)	17 (15,60)	0,006
Fractures vertébrales n (%)	21 (18,10)	6 (5,17)	0,01
Présence de calcifications articulaires, ligamentaires ou tendineuse n (%)	29 (30,21)	26 (27,08)	0,22
_ Chondrocalcinose articulaire n (%)	12 (13,95)	9 (12,16)	/
_ Apatite n (%)	17 (19,77)	13 (17,56)	/
_ Association des deux n (%)	0	4 (5,41)	/
Présence de calcifications des disques intervertébraux n (%)	8 (8,70)	10 (10,87)	0,43

Ostéodensitométrie des hypophosphatasémies persistantes N=160	Expliquée par une autre étiologie N= 86	Non expliquée N= 74	p
Nombre de patients en ayant bénéficié n (%)	29 (19,08)	14 (9,21)	0,03
Age moyen des patients (années)	60,52 [ 22 - 85 ]	51,69 [ 23 - 83 ]	/
_ Normale n (%)	8 (26,66)	4 (28,57)	/
_ Ostéopénie densitométrique n (%)	11 (36,67)	7 (50,00)	/
_ Ostéoporose densitométrique n (%)	11 (36,67)	3 (21,43)	/

Fractures des hypophosphatasémies persistantes N=160	Expliquée N= 86	Non expliquée N= 74
Oui n (%)	25 (15,7)	16 (10)
Nombre n (%)	/	/
_1	16	6
_2	5	2
_3	3	1
_4	0	2
_ 5 à 9	1	4
_ 10 ou +	0	1
Site n (%)	/	/
_ Rachis (1 ou plusieurs localisations)	12	4
_ Multiples (membres + axial)	3	6
_ Membre supérieur	5	1
_ Femurs	2	2
_ Cheville, pieds	1	3
_ Bassin	2	0

## RESULTATS (9)

---

- **Notification de l'hypophosphatasémie et suspicion d'hypophosphatasie génétique**

Ville	Nombre de patients inclus	Hypophosphatasémies codées (N)	Taux de reconnaissance d'hypophosphatasémie par rapport au nombre de patients inclus (%)
Angers	35	1	2,86
Brest	71	3	4,22
Nantes	149	2	1,34
Tours	34	0	/
Poitiers	226	15	6,63
<u>Total</u>	<u>515</u>	<u>21</u>	<u>4,08</u>

- **HPP prouvées génétiquement:** Sur les 160 patients ayant une baisse persistante des PAL

Détection	N= 160
Hypophosphatasie recherchée génétiquement n (%)	15 (9,38)
Hypophosphatasie prouvée par test génétique positif n (%)	9 (5,63)

## RESULTATS (10)

---

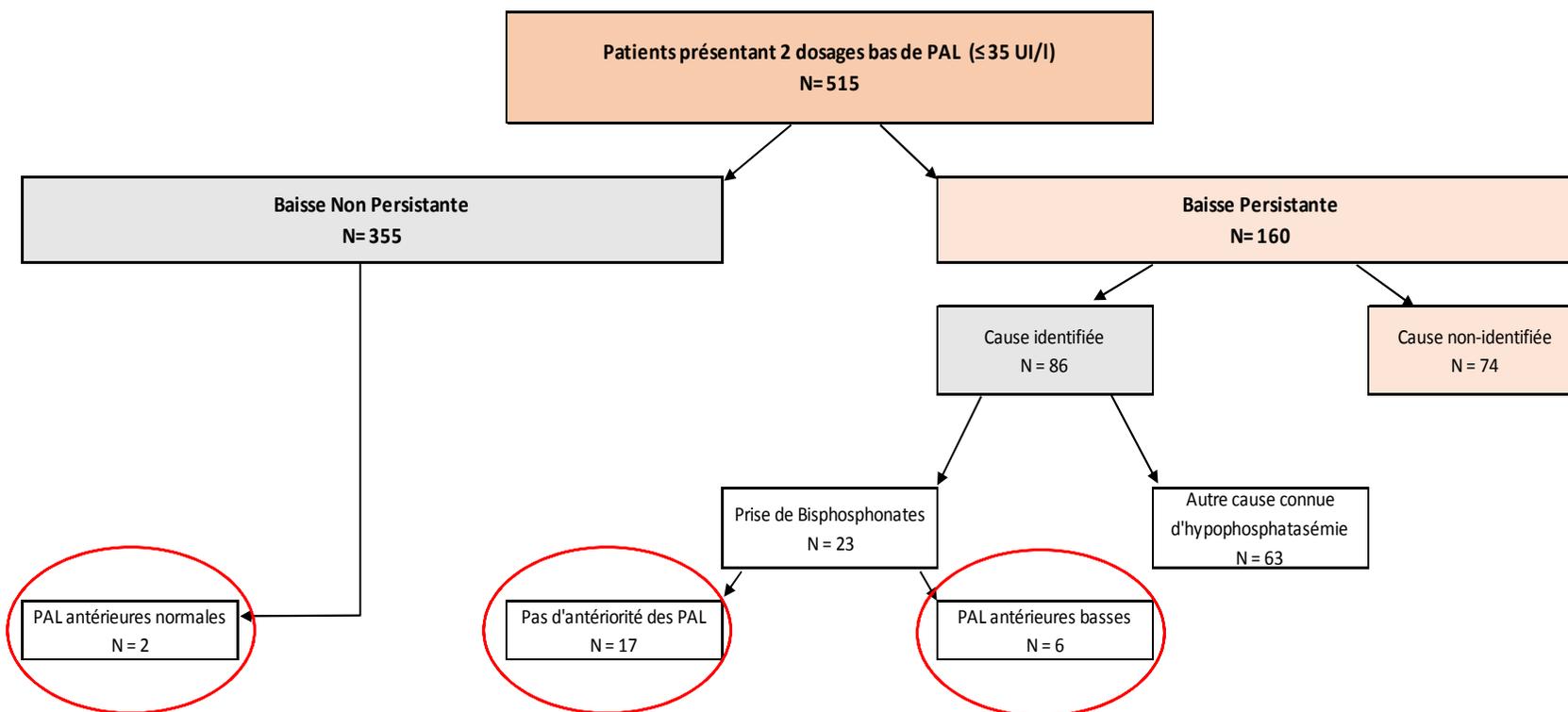
- **Bisphosphonates et baisse des PAL**

- Antériorité des valeurs de PAL chez les patients hospitalisés traités auparavant par bisphosphonates et présentant une hypophosphatasémie (N = 515)

Valeur des PAL antérieures chez les patients sous inhibiteurs de la résorption	
Normale $\geq 40$ UI/l	2
Anormale = Basse $\leq 35$ UI/l	6
Jamais dosées	17

# RESULTATS (11)

- Bisphosphonates et baisse des PAL**



## RESULTATS (12)

---

- **Bisphosphonates et baisse des PAL**

- Antériorité des valeurs de PAL chez les patients hospitalisés traités auparavant par bisphosphonates et présentant une hypophosphatasémie (N = 515)

Valeur des PAL antérieures chez les patients sous inhibiteurs de la résorption	
Normale $\geq 40$ UI/l	2
Anormale = Basse $\leq 35$ UI/l	6
Jamais dosées	17

- Prescription de bisphosphonates chez les patients présentant une hypophosphatasémie persistante

Prescription de bisphosphonates à l'issue de l'hospitalisation ou par la suite, alors que PAL basses persistantes N= 160	Expliquée par une autre étiologie N= 86	Non expliquée N= 74
Patients n (%)	18 (11,25)	3 (1,88)

- Dans ces 2 contextes, la baisse des PAL n'a pas été reconnue et l'HPP n'a pas été suspectée par le praticien

## DISCUSSION (1)

---

- Prévalence de l'hypophosphatasémie: 0,436 %, Plus importante qu'estimée à 0,05 %
  - Prévalence de l'hypophosphatasémie persistante: 0,135 %, similaire à celle de l'étude menée à l'hôpital Cochin en 2013 à 0,139% (Maman et al.)
  - Faible reconnaissance de l'hypophosphatasémie: 4,08 % des patients, similaire au 3% de détection (Pr Briot).
- 
- Suspicion d'une HPP : 10 %
  - Diagnostic génétique d'HPP : à 5,63 % (9/160)
  - Test génétique plus rentable en présence de signes cliniques, biologiques ou radiologiques évocateurs (18 %)

## DISCUSSION (2)

---

- Signes évocateurs (à rechercher):
  - scoliose,
  - CCA, maladie à dépôts d'apatite ou les deux,
  - déformation osseuse,
  - déminéralisation osseuse,
  - fractures ou fissures des membres inférieurs,
  - anomalies dentaires (perte dentaire précoce)
  
- Plus fréquents dans le groupe de patients « suspectés de présenter une HPP »: phénotype clinique proche de l'HPP adulte

## DISCUSSION (3)

---

- Une des 1ères étude multicentrique sur l'HPP en milieu hospitalier
- Beaucoup de données manquantes: interrogatoire non exhaustif, bilan biologiques incomplets, absence d'imagerie systématique

POINTS FORTS	LIMITES
Multicentrique	Rétrospective
Durée 10 ans	Biais de recrutement
Sensibilité du critère d'inclusion	Données manquantes
Effectif important pour une maladie rare (160)	Non exhaustive
Etat des lieux	Pas de recherche génétique systématique
Faible coût	

## DISCUSSION (4)

---

- Problème du « bilan hépatique normal », alors même que les PAL étaient inférieures à 35 UI/l.
- Absence de reconnaissance = absence de codage = absence de bilan complémentaire
  
- Pistes à explorer
  - Lien PAL / immunité
  - Implication TNSALP dans la dysfonction neuronale (maladie d'Alzheimer) et les syndromes anxio-dépressifs
  - Corrélation phénotype/ génotype...

# PERSPECTIVES

---

- Etude prospective permettant au médecin référent de revoir ces patients suspectés d'HPP
  - Questionnaire exhaustif
  - Bilan biologique complet
  - Radiographies complémentaires
  - Ostéodensitométrie
  - Recherche génétique de la mutation de l'ALPL

## CONCLUSION (1)

---

- L' hypophosphatasie de l'adulte reste sous diagnostiquée
- Nécessité de réaliser un bilan étiologique devant une hypophosphatasémie persistante
- Penser à l'hypophosphatasie
- Prévalence plus élevée des formes modérées d'hypophosphatasie de l'adulte semble plus fréquente

## CONCLUSION (2)

---

- Devant douleurs chroniques, fractures, fissures, CCA, problèmes dentaires :
  - Attention particulière à la valeur des PAL
  - Penser à l'HPP
- Ne pas prescrire d'inhibiteurs de la résorption osseuse





Merci aux participants de l'inter-région Ouest  
Projet Jeunes Chercheurs



Merci pour votre attention