

Hypophosphatasie génétique

Société Rhumatologique de l'Ouest

Rennes, le 7 octobre 2023

Pascal GUGGENBUHL

Université de Rennes

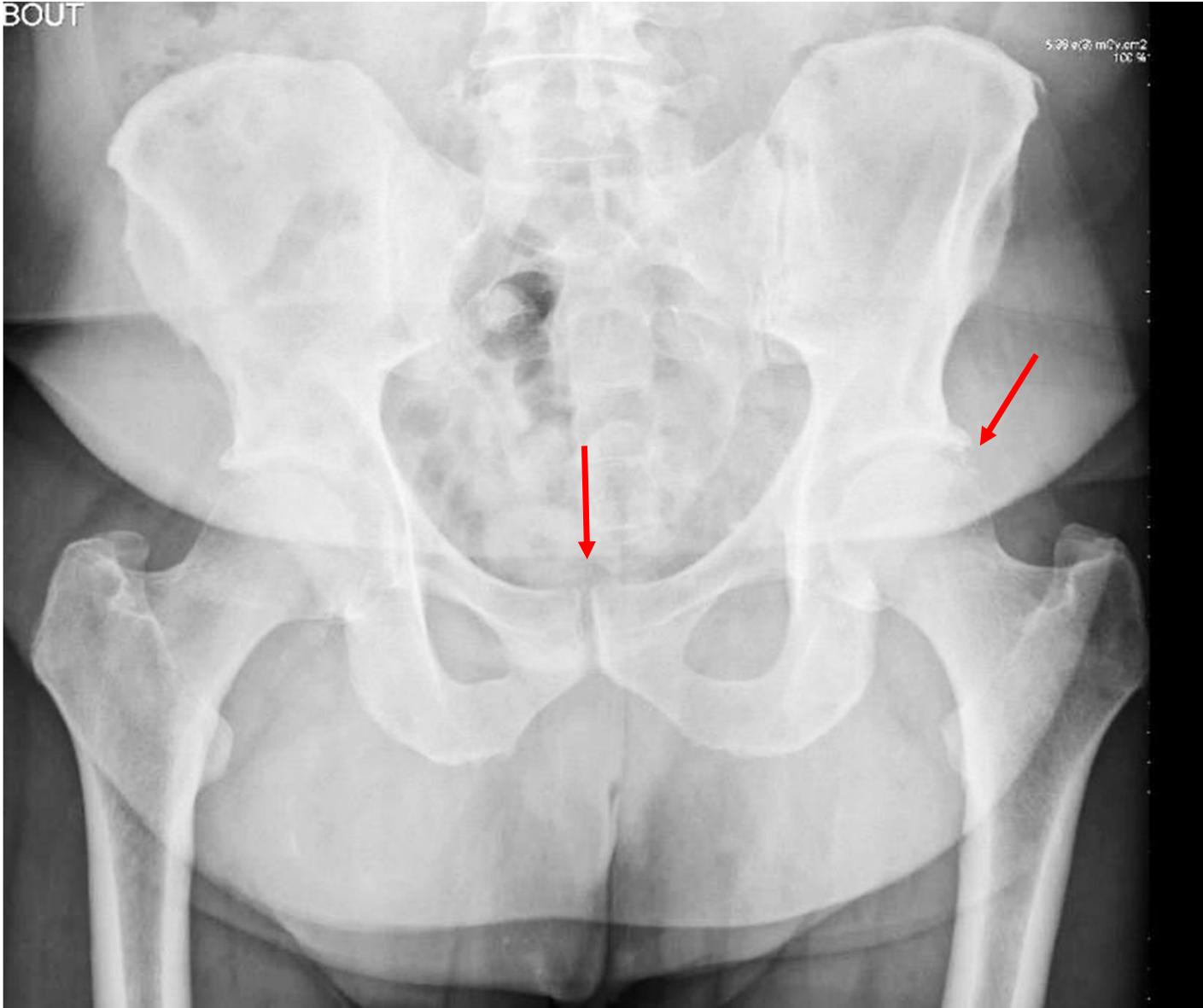
Institut NUMECAN, INSERM U1317, INRAE U1341

Service de Rhumatologie, CHU de Rennes

- Homme de 47 ans
- Douleurs articulaires des mains, coxofémorales de rythme inflammatoire... crises brèves mais invalidantes

BOUT

5.99 e/2: m0v.cm2
100 %



- Homme de 47 ans
 - Douleurs articulaires des mains, coxofémorales de rythme inflammatoire... crises brèves mais invalidantes
 - Découverte CCA
 - Hypothèses ?
-
- Ferritine, CS_Ca_PTH_Magnésémie normaux
 - PAL et PAO basses à plusieurs reprises
 - Mutation gène ALPL hétérozygote

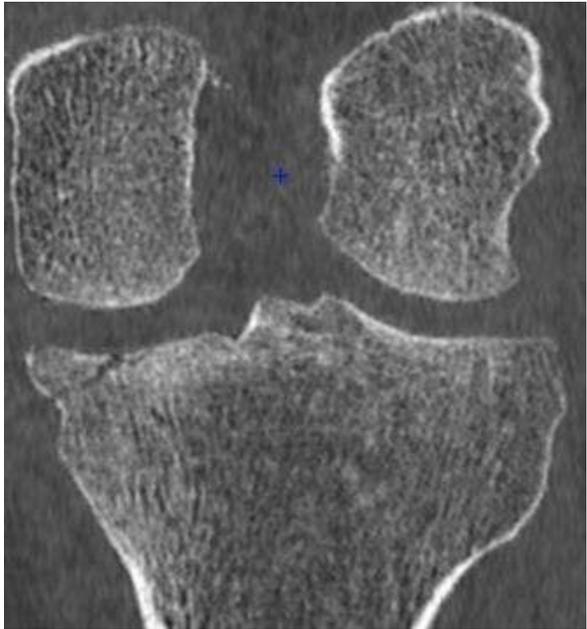
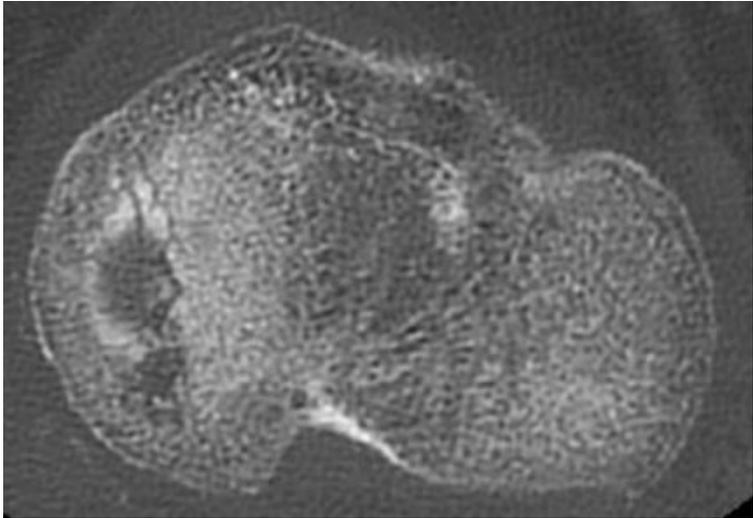
- Femme de 54 ans, IDE minérale, douleurs du genou après chute de sa hauteur
- T score lombaire = -0.8, T hanche = -0.9, T Col = -1.5



2020

Evolution
défavorable

PTG

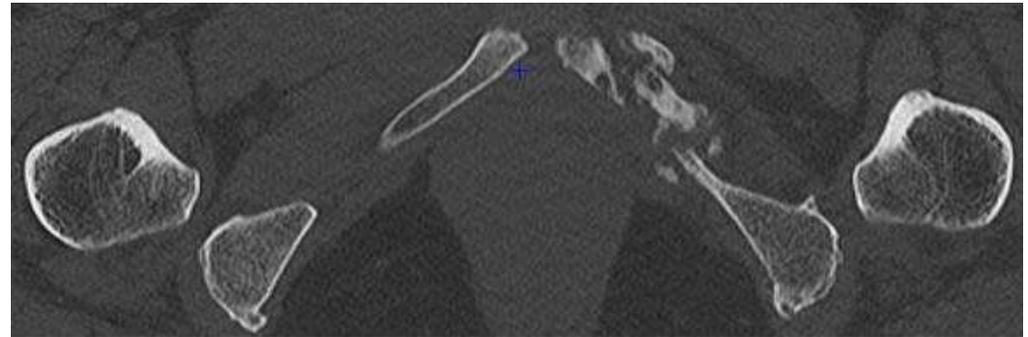
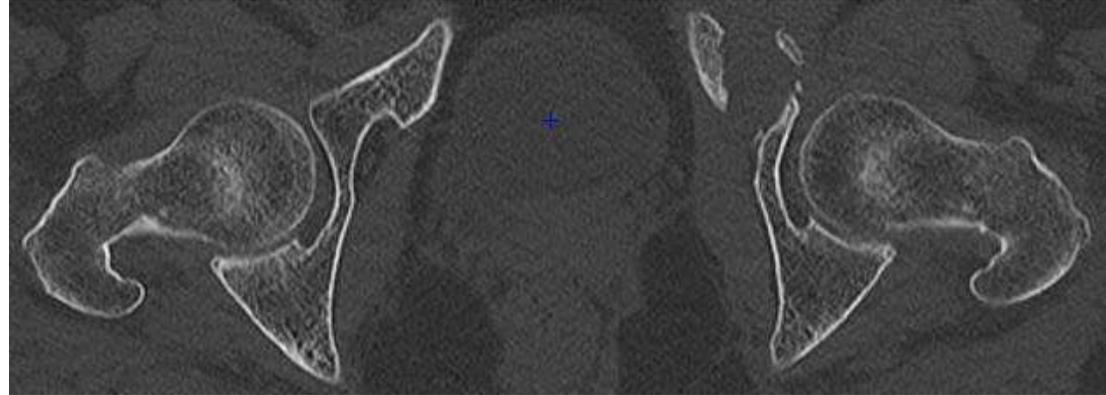




2023
Nouvelle
chute

2023

Plusieurs mois plus tard...



- Mise en évidence d'une diminution des PAL à plusieurs reprises
- Analyse génétique gène ALPL
- Variant pathogène à l'état hétérozygote



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) HYPOPHOSPHATASIE

Texte du PNDS

Centres de Référence Maladies Rares (CRM) de la filière OSCAR

**CRM du métabolisme du Calcium et du Phosphate
CRM Maladies Osseuses Constitutionnelles**

Juillet 2021

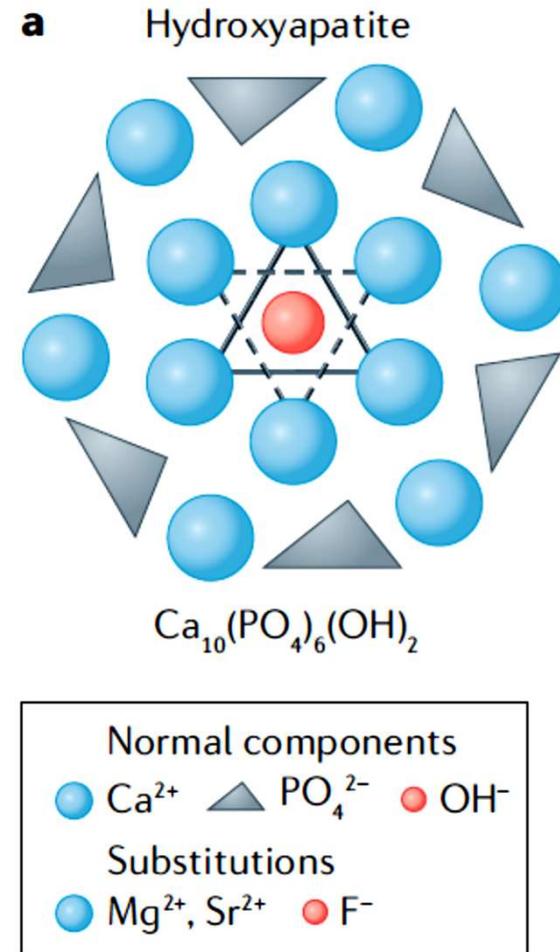
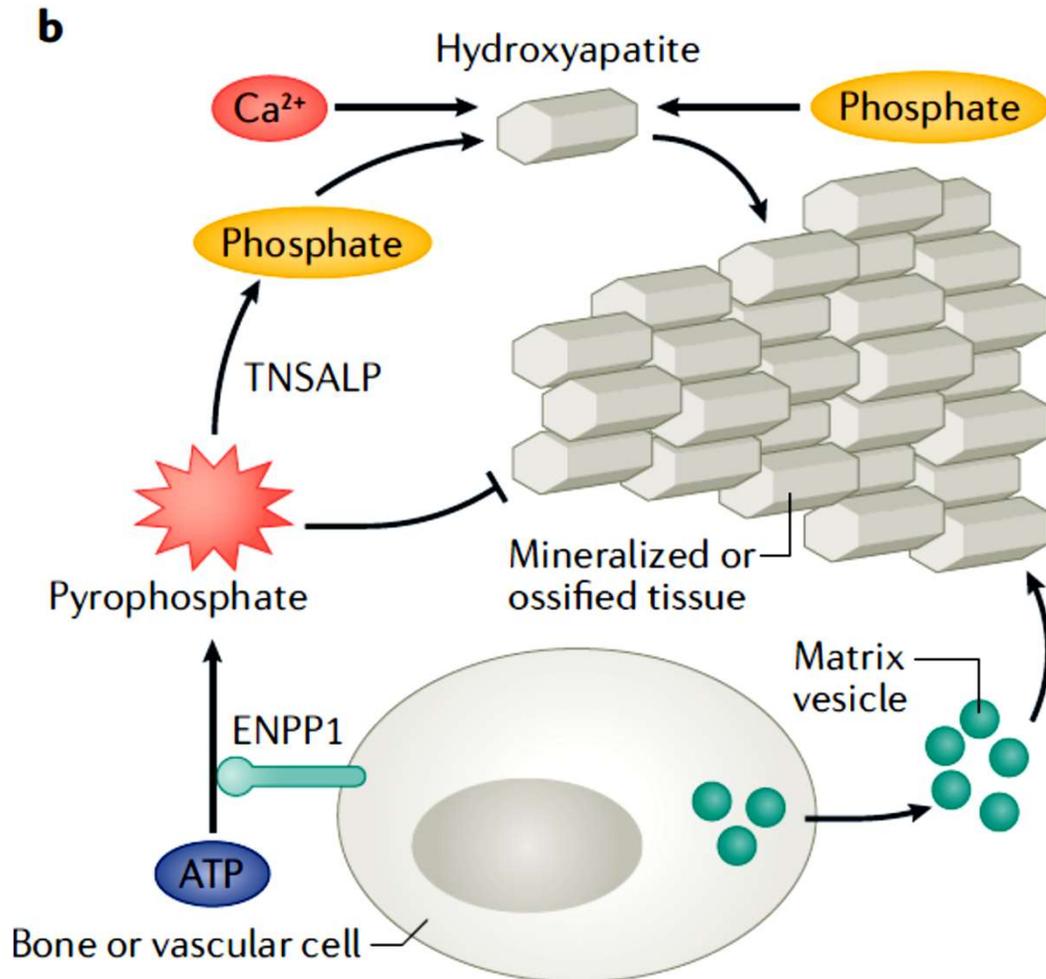
Hypophosphatasie génétique (HPP)

- Maladie génétique rare
- 1/300 000 pour les formes sévères
- 1/100 000 pour les formes modérées
- Elle affecte principalement la minéralisation osseuse et dentaire
- 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.

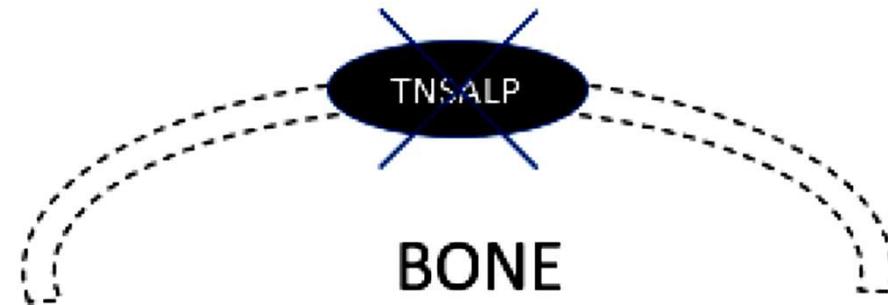
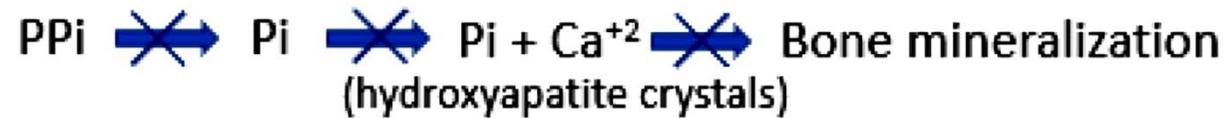
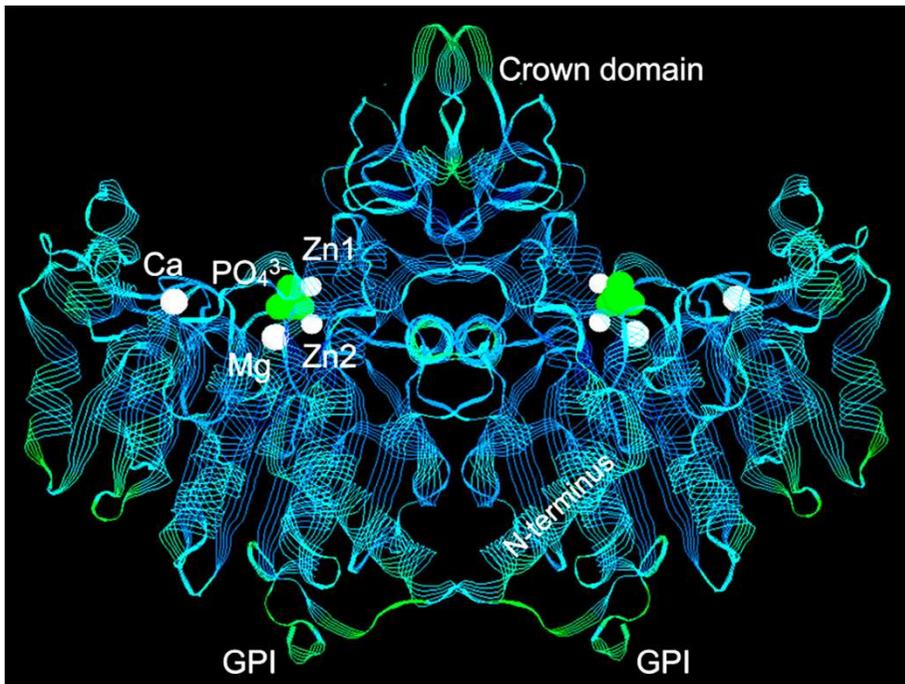
Les phosphatases alcalines

Human genes	Common names, synonyms	Tissue distribution	Function
ALPL (TNSALP)	Tissue non-specific alkaline phosphatase; TNSALP	Developing nervous system, skeletal tissues, liver, kidney	Bone mineralization
ALPP	Placental alkaline phosphatase; PLALP	Syncytiotrophoblast, a variety of tumors	Unknown
ALPP2	Germ cell alkaline phosphatase, GCALP	Testis, malignant trophoblasts, testicular cancer	Unknown
ALPI	Intestinal alkaline phosphatase, IALP	gut, influenced by fat feeding and ABO status	Intestinal absorption

Formation des cristaux de pyrophosphate de Ca



Que se passe-t-il dans l'hypophosphatasie?



Hypophosphatasie génétique

- Anomalie de minéralisation de la plaque de croissance: rachitisme, uniquement présent chez l'enfant
- Anomalie de minéralisation de l'os (ostéomalacie) et des dents
- Le déficit de TNSALP conduit à un déficit en vitamine B6 (pyridoxine)
- Une accumulation pathologique de substrats des phosphatases alcalines qui peuvent être responsables de signes extra-osseux
 - Neurologiques: convulsions sensibles à la pyridoxine
 - musculo-articulaires
 - arthropathie microcristalline (CCA, calcifications tendineuses)
 - fatigabilité et hypotonie musculaire
- Plus la maladie s'exprime précocement, plus elle est grave

Hypophosphatasie génétique

- **Forme périnatale**

- Hypominéralisation extrême
- Déformation des membres inférieurs
- Décès rapide en raison des problèmes respiratoires

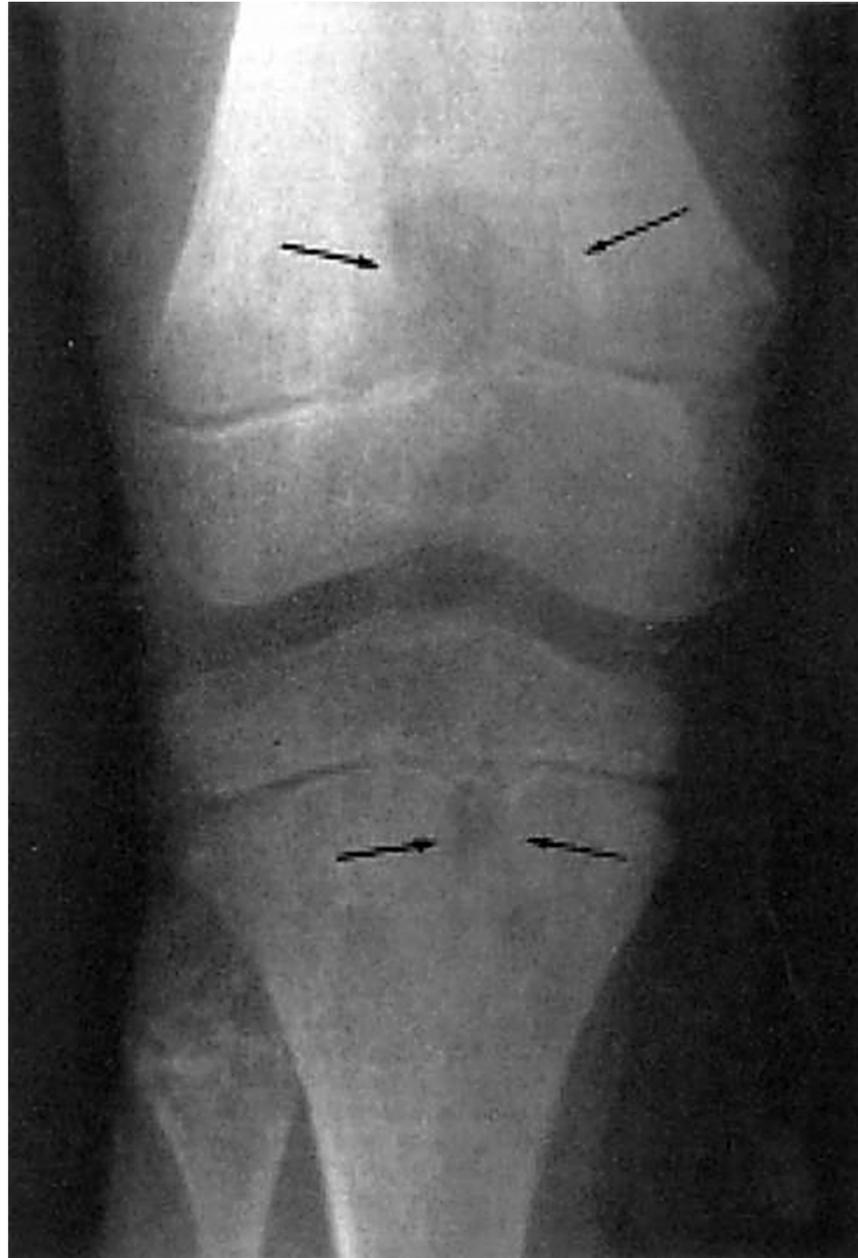
- **Forme infantile (> 6 mois)**

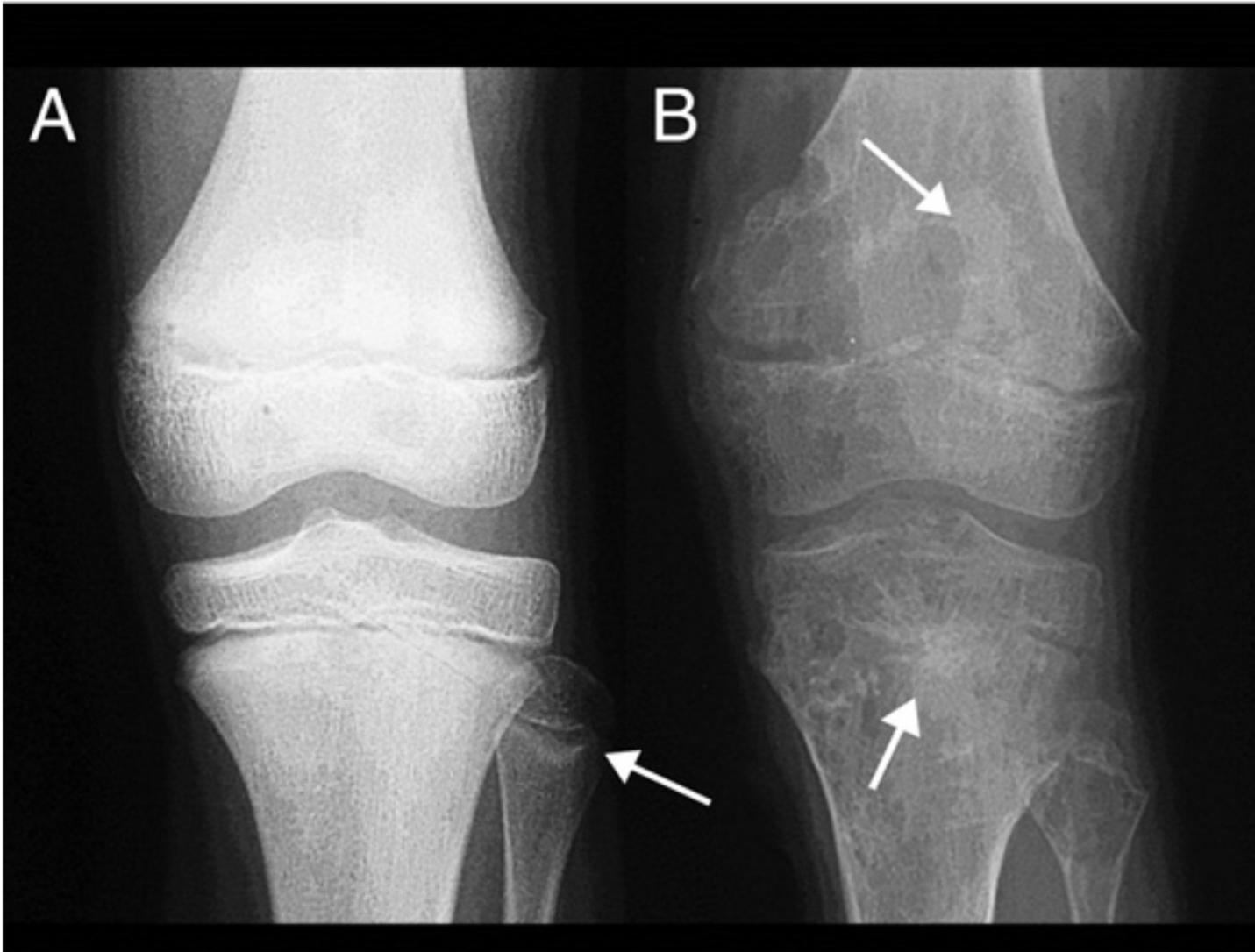
- Troubles de croissance et de l'alimentation, hypotonie, fontanelles larges
- Rachitisme
- Epilepsie B6 dépendante
- Hypercalcémie et hypercalciurie
- 50% décès dans l'enfance
- Parfois amélioration spontanée

Hypophosphatasie génétique

- **Forme de l'enfant**

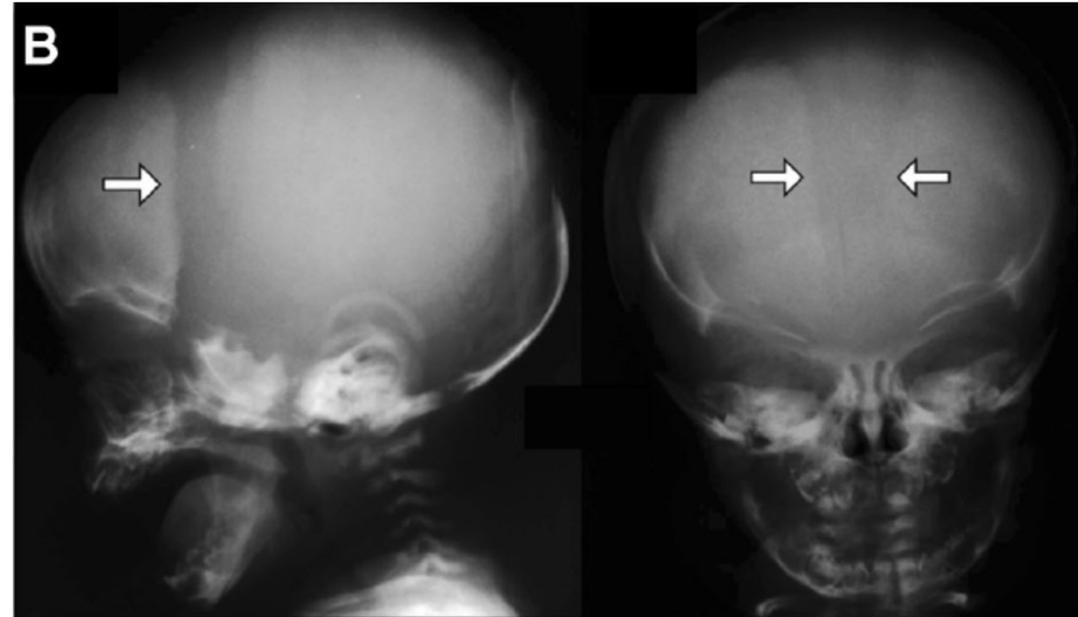
- Perte prématurée des dents de lait avant 5 ans sans résorption des racines
 - d'abord incisives inférieures, parfois toutes les dents
 - Hypoplasie du ciment
- Meilleure éruption des dents définitives
- Marche tardive, démarche dandinante, petite taille, dolichocéphalie
- Myopathie
- Amélioration après la puberté, mais aspect caractéristique d'hyperclarté en forme de « langue » sur les RX de genoux
- Possible craniosténose



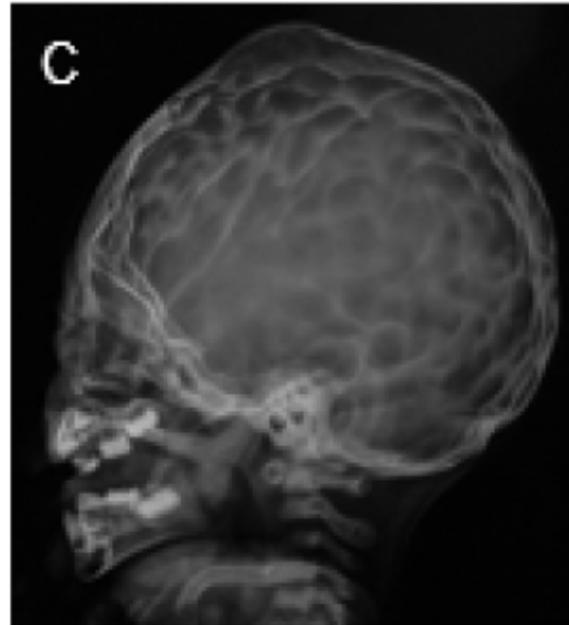
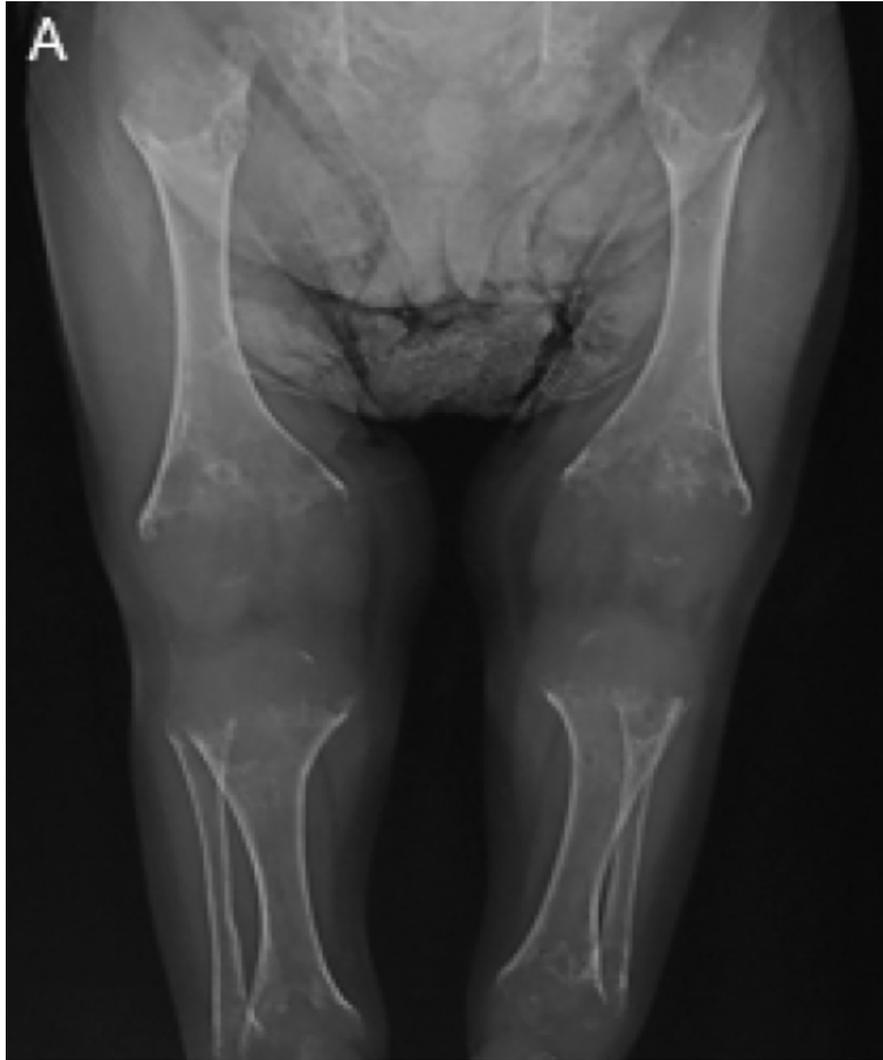




23 semaines



14 semaines

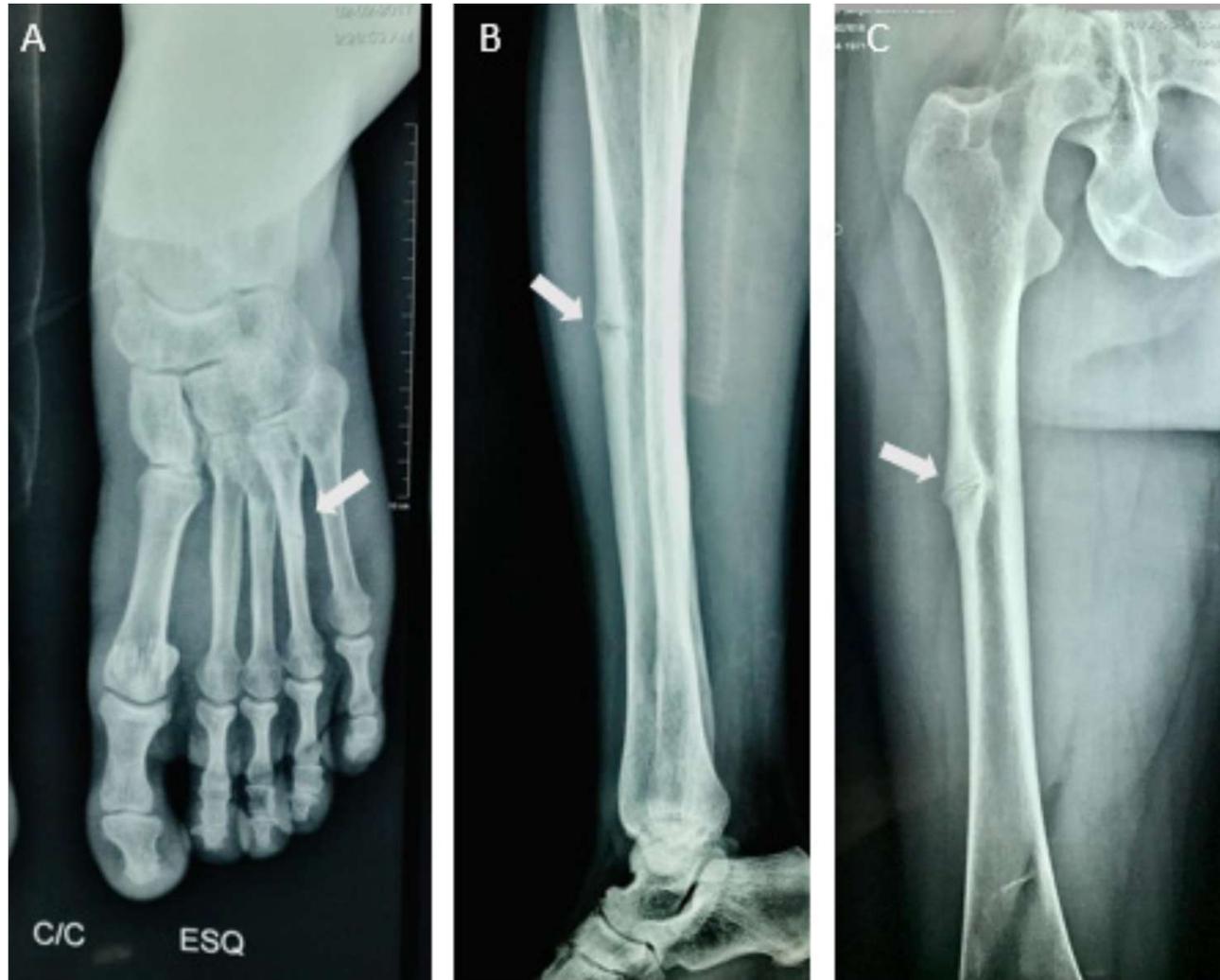


Hypophosphatasie génétique

- **Forme de l'adulte**

- Découverte vers 40-50 ans à l'occasion de fractures de « fatigue » récurrentes et/ou qui ne consolident pas bien...
- Tarse, métatarse++
- Fissures fémorales voire fractures fémorales « atypiques »
- Parfois ATCD dès l'enfance (problèmes dentaires, fractures)
- CCA+++ chez patients jeunes
- Calcifications tendineuses
- Syndrome polyalgique

HPP: fractures « atypiques » chez l'adulte



Synthèse des formes cliniques de l'HPP

Clinical manifestations

Skeletal: rickets-like bone changes, bone demineralization, bone deformity, fragility fractures, pseudofractures, delayed bone healing, low stature, craniosynostosis

Muscular: reduced muscular strength, altered gait, and myalgia

Neurological: seizure, complications associated with craniosynostosis, and intracranial hypertension

Respiratory: chest deformity, pulmonary hypoplasia, frequent respiratory infections, tracheomalacia

Renal: nephrolithiasis, nephrocalcinosis, hyperphosphatemia, hypercalciuria

Articular: chondrocalcinosis, periarticular calcification, pseudogout

Dental: early tooth loss

Other manifestations: failure to thrive

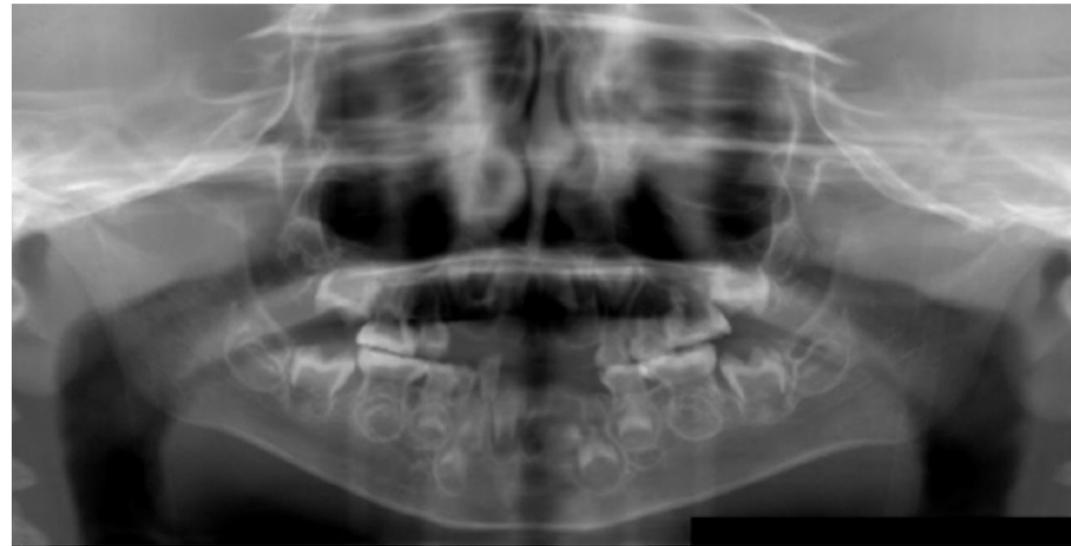
Atteinte dentaire de l'HPP: l'odontohypophosphatasie

- Chute prématurée des dents temporaires, plus rarement des anomalies de la dentine ou de l'émail des dents chez les enfants
- Mobilités dentaires augmentées qui peuvent aboutir à une perte précoce des dents définitives, et des troubles de l'émail et de la dentine chez l'adulte
- 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





8 ans



10 ans

Diagnostic de l'HPP

- PAL basses

- à plusieurs reprises
- Tenir compte de l'âge

Age group	Total ALP activity in IU/L	
	Male	Female
0–15 days old	90–273	
15–30 days old	134–518	
1–10 years old	156–369	
10–13 years old	141–460	
13–15 years old	127–517	62–280
15–17 years old	89–365	54–128
17–19 years old	59–165	48–95
Adults	43–115	33–98

Makris K. CTI 2023

- Contrairement au rachitisme « classique »
 - Ca et P = N
 - PAL basse au lieu d'être augmentées!
- Hypercalcémie fréquente dans l'enfance
 - Dyssynergie entre l'absorption intestinale et le déficit de minéralisation
- Hyperphosphatémie (50% enfant et adulte/↑ TRP)

Autres causes d'hypophosphatasie

- Toutes les situations d'hypercalcémie à PTH basse sont possiblement associées à des PAL basses du fait d'une baisse du turn-over osseux
- Corticoïdes
- Inhibiteurs de la résorption osseuse
- Cushing

Causes of hypophosphatasemia

- Cardiac bypass surgery
- Celiac disease
- Clofibrate therapy
- Cleidocranial dysplasia
- Cushing syndrome
- Hypophosphatasia
- Hypothyroidism
- Improperly collected blood (oxalate, EDTA*)
- Inappropriate reference range
- Massive transfusion
- Milk-alkali syndrome
- Multiple myeloma
- Osteogenesis imperfecta, type II
- Pernicious or profound anemia
- Radioactive heavy metals
- Starvation
- Vitamin C deficiency
- Vitamin D intoxication
- Wilson disease
- Zn²⁺ or Mg²⁺ deficiency

*EDTA ethylenediaminetetraacetic acid

Diagnostic de l'HPP

- Le taux d'excrétion urinaire de la phospho-éthanolamine (PEA) urinaire est anormalement élevé mais ce dosage est peu utilisé en France.
- L'élévation du pyridoxal 5'-phosphate plasmatique (PLP) a une bonne spécificité mais pour l'instant son dosage n'est réalisé que dans peu de centres en France.

Analyse moléculaire dans l'HPP: gène ALPL

- Les formes sévères d'hypophosphatasie sont récessives
 - causées par deux variants à l'état hétérozygote composite
 - ou par un variant homozygote
- Les formes modérées de la maladie peuvent être récessives ou dominantes
 - variant pathogène à l'état hétérozygote simple
- Un variant hétérozygote peut également être retrouvé chez certains patients présentant une forme pauci symptomatique de l'adulte.
- Conseil génétique+++



Genetic analysis of adults heterozygous for *ALPL* mutations

Agnès Taillandier¹ · Christelle Domingues¹ · Annika Dufour¹ · Françoise Debiais² · Pascal Guggenbuhl³ · Christian Roux⁴ · Catherine Cormier⁴ · Bernard Cortet⁵ · Valérie Porquet-Bordes⁶ · Fabienne Coury⁷ · David Geneviève⁸ · Jean Chiesa⁹ · Thierry Colin¹⁰ · Elaine Fletcher¹¹ · Agnès Guichet¹² · Rose-Marie Javier¹³ · Michel Laroche¹⁴ · Michael Laurent¹⁵ · Ekkehart Lausch¹⁶ · Bruno LeHeup¹⁷ · Cédric Lukas¹⁸ · Georg Schwabe¹⁹ · Ineke van der Burgt²⁰ · Christine Muti¹ · Brigitte Simon-Bouy¹ · Etienne Mornet¹

suggesting a possible role of this variant in the disease phenotype. These preliminary results support COL1A2 as a modifier gene of HPP and suggest that a significant proportion of adult heterozygotes for *ALPL* mutations may have unspecific symptoms not attributable to their heterozygosity.

Traitement HPP

Avant et après le traitement
substitutif

Traitement symptomatique des formes infantiles précoces

- **Traitement de la défaillance respiratoire**
 - De l'oxygénothérapie par lunettes à la ventilation mécanique, trachéotomie...
 - SAPS chez les plus grands enfants
- **Convulsions généralement tonico-cloniques généralisées ou dépistage EEG**
 - Elles sont vitamine B6-dépendantes
- **Traitement de l'hypercalcémie**
 - Arrêt de la vitamine D si avait été prescrite
 - Limitation des apports en calcium
 - Hyperhydratation
 - Bisphosphonates contre-indiqués
 - Enzymothérapie+++

Traitement symptomatique des formes infantiles précoces

- Difficultés alimentaires
- Prise en charge des fractures et des douleurs chroniques
- Chirurgie
 - Membres, rachis
 - Craniosténose
- Soins dentaires
- Accompagnement psychologique

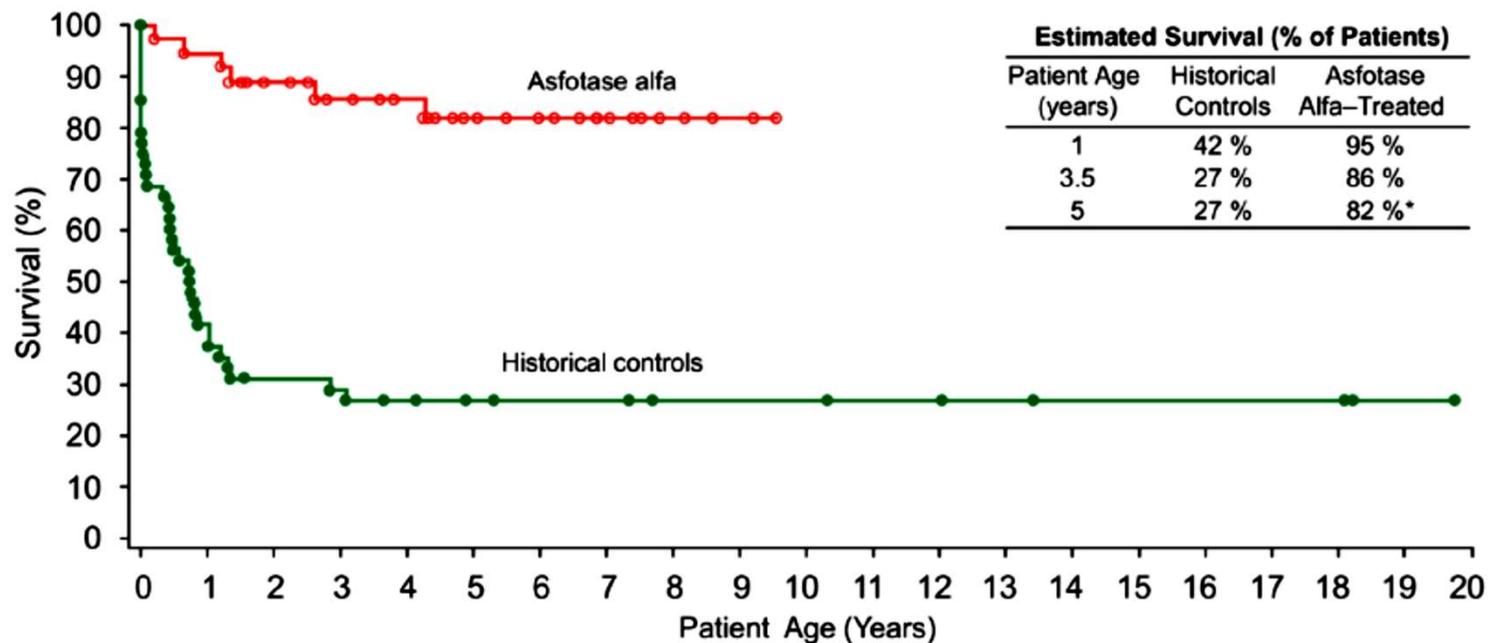
Traitement symptomatique des formes de l'adulte

- Complications osseuse, articulaires et dentaires
- Traiter les carences en calcium et vitamine D
 - Les restrictions en vitamine D ne s'appliquent pas à l'adulte
 - Eviter l'hyperparathyroïdie secondaire
- **Les antirésorbeurs osseux sont contre-indiqués**
 - Aggravation de l'adynamie osseuse et de l'ostéomalacie
- Tériparatide en cas de pseudarthrose (centre de référence ou compétence)
- Traitement symptomatique de la CCA, des calcifications tendineuses et des douleurs
- Traitement dentaire

Asfotase alpha (Strensiq®)

- Phosphatase alcaline recombinante greffée d'une ancre permettant sa fixation au niveau de l'os
- indiqué dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie
- 2 mg/kg d'asfotase alfa par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou de 1 mg/kg par voie sous-cutanée six fois par semaine.
- La dose maximale d'asfotase alfa recommandée est de 6 mg/kg par semaine
- Risque de lipodystrophie
 - Maximum 1 ml par site d'injection

Amélioration significative de l'espérance de vie des enfants



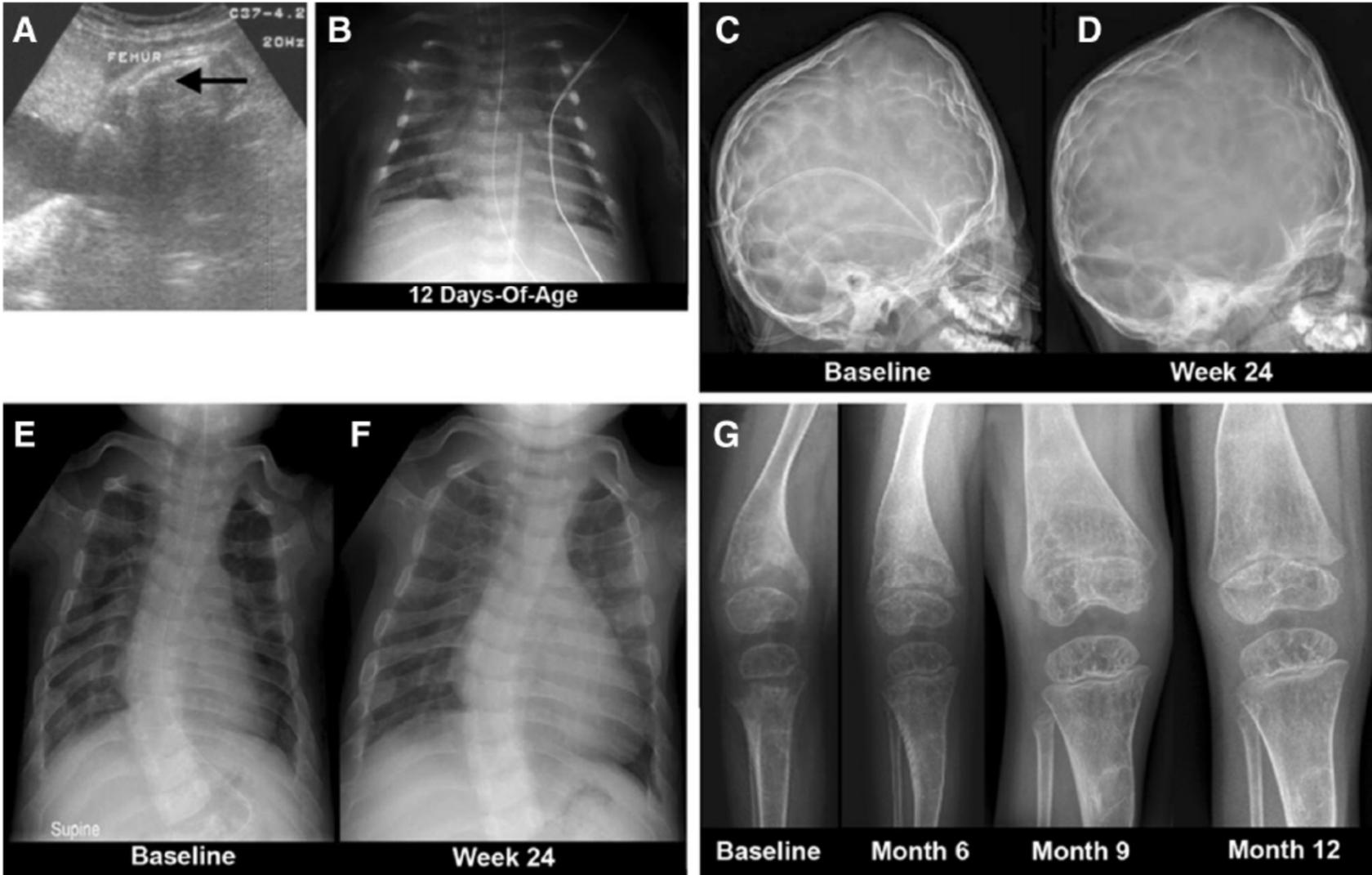
Number of patients at risk (asfotase alfa)

37 36 35 33 30 28 25 24 22 19 17 15 13 12 8 6 4 3 2 1 0

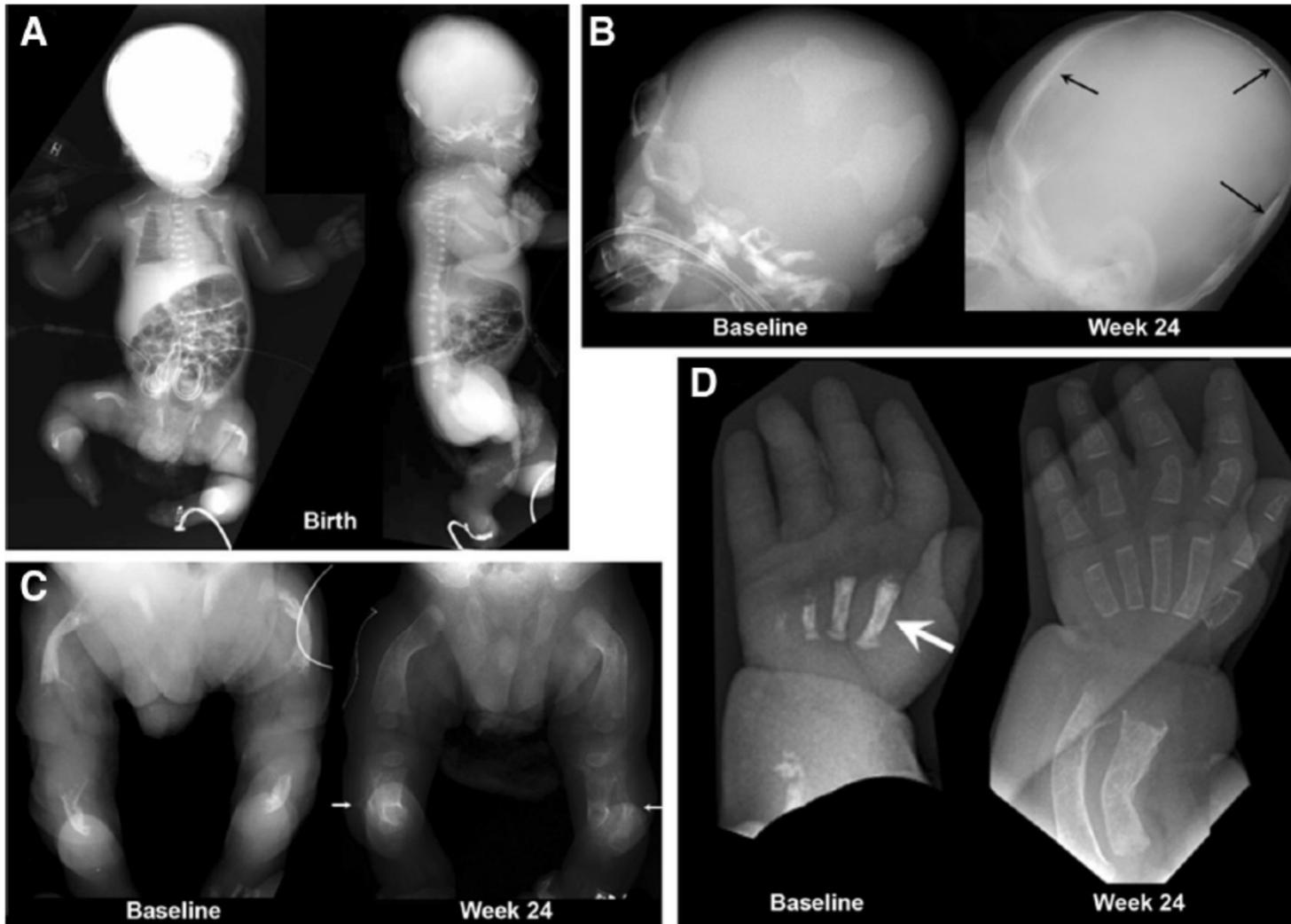
Number of patients at risk (historical controls)

48 27 20 15 14 14 13 12 11 10 9 8 8 8 8 8 7 8 6 6 6 6 6 5 5 5 5 4 4 3 3 3 3 3 3 3 3 3 1 1 1 0

Traitement par Asfotase



Traitement par Asfotase



Asfotase alpha (Strensiq®)

- Evolution favorable de l'espérance de vie
- Pas indiqué dans la forme périnatale bénigne ni dans l'odontohypophosphatasie.
- Peu de données d'efficacité du Strensiq® chez l'adulte.
- Usage réservé aux patients dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie présentant des critères d'évolutivité dont les fractures et fissures osseuses non consolidées et pseudarthroses prolongées

En synthèse

- L'HPP est une maladie très grave dans les formes infantiles précoces
- L'asfotase a transformé le pronostic de la maladie
- Il faut savoir dépister et faire le diagnostic de cette maladie chez l'adulte
 - CCA ou calcifications à un âge précoce
 - Fissures ou fractures atypiques
 - Troubles dentaires
- Pour l'instant les inhibiteurs de la résorption sont contre-indiqués

http://www.hypophosphatasie.com/

ACCUEIL FAIRE UN DON CONTACT LE BLOG DE L'ASSOCIATION

HYPOPHOSPHATASIE Europe

Tous ensemble, luttons contre l'hypophosphatasie... maladie rare parmi les rares...

Rechercher...

Le prochain événement aura lieu dans :
3 Jours 2 Hrs 3 Min 32 Sec

Informations & Généralités

- L'association
- La maladie
- La médecine
- La recherche
- Les pistes
- Les partenaires
- Echanger
- Se mobiliser

Les événements à venir

6ème BOURSE'HYPO / BOURSE AUX VÊTEMENTS D'ENFANTS

5ème BOURSE AUX VÊTEMENTS D'ENFANTS / GROSSESSE / Etc.

11ème GRANDE VENTE DE LIVRES A HUNINGUE (68)