

## L'hypophosphatasie – Grand public

---

### *Introduction<sup>1-3</sup>*

---

L'hypophosphatasie (ou HPP) est une maladie rare et héréditaire perturbant le métabolisme. Cette maladie est causée par une mutation génétique qui induit une perte de fonction d'une enzyme : **la phosphatase alcaline tissulaire non spécifique (TNSALP)**.

Cette enzyme intervient dans de nombreuses réactions métaboliques et elle possède un rôle majeur dans le métabolisme osseux en assurant le bon fonctionnement de la minéralisation osseuse.

Lorsque cette enzyme ne fonctionne pas normalement (en cas de mutation génétique), les fonctions qu'elle assure dans le métabolisme sont perturbées et cela aboutit à l'apparition des symptômes.

Les symptômes de l'HPP sont très variables d'une personne à l'autre et vont dépendre du type de mutation génétique et de leur conséquence sur l'activité de l'enzyme.

Plus le déficit de l'activité de l'enzyme est important et plus les complications et les symptômes associés sont sévères et graves.

**Métabolisme** : Ensemble des réactions chimiques et biologiques qui se déroulent à l'intérieur d'un être vivant

**Héréditaire** : Qui se transmet des parents aux enfants

**Mutation génétique** : Modification de l'information contenu dans les molécules d'ADN

**Enzyme** : Protéine intervenant dans les réactions chimiques du métabolisme

### Epidémiologie :

L'HPP est une maladie rare. En France, on estime que 1 patient sur 300 000 personnes est atteint d'une des mutations génétiques responsables de la maladie.

Une **maladie rare** est une maladie qui atteint moins d'une personne sur 2000.

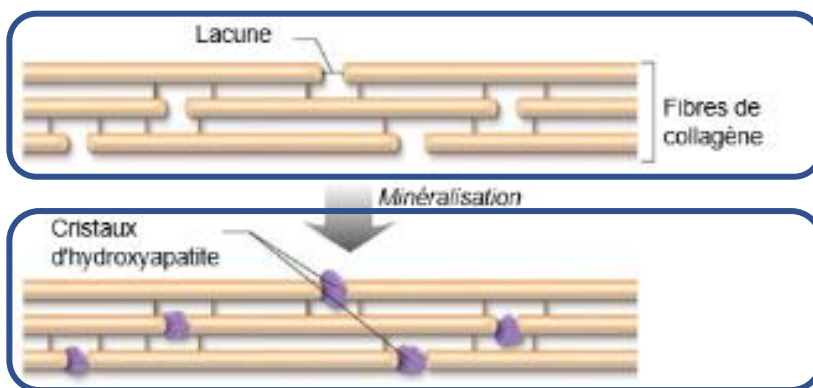
Les symptômes de l'HPP peuvent survenir à tous les âges et engager le pronostic vital ou avoir des conséquences invalidantes. Lorsque l'HPP survient avant l'âge de 6 mois, elle est caractérisée par un défaut de minéralisation osseuse sévère qui peut compromettre les chances de survie. Chez l'adulte, elle peut être invalidante et responsable d'une diminution des capacités physiques, en lien avec les malformations osseuses ou avec les douleurs qu'elles entraînent.

La croissance et le remodelage osseux sont des processus normaux et permanents qui permettent de maintenir l'intégrité et la réparation des os tout au long de la vie. Ces processus reposent sur un équilibre entre la résorption (= « la dégradation ») et la formation osseuse, qui comporte une phase de minéralisation de l'os.

La TNSALP est une enzyme clef dans la phase de minéralisation osseuse. Ainsi, lorsque celle-ci ne fonctionne plus normalement, les os ne peuvent plus avoir une croissance normale chez les enfants et l'équilibre dégradation/réparation chez l'adulte n'est plus assuré.

### Comment cela fonctionne ?

Avant d'être solidifié, un os est une structure « molle » formée de protéines sur laquelle le calcium et le phosphate se fixent afin de lui donner sa rigidité. Cette rigidité est permise grâce à la fixation du calcium et du phosphate sous la forme de **cristaux d'hydroxyapatite**.



« Os mou » appelé tissu ostéoïde

« Os dur » rigidifié par les cristaux d'hydroxyapatite qui solidifie les fibres de collagène

Dans un processus de minéralisation normal, la TNSALP est l'enzyme qui permet la mise à disposition du phosphate dans l'organisme, qui en se combinant avec le calcium, forme les cristaux d'hydroxyapatite.

Lorsque la TNSALP ne fonctionne pas normalement, le phosphate n'est plus assez disponible, les processus de minéralisation ne fonctionnent plus et les symptômes peuvent apparaître.

La TNSALP permet aussi à la vitamine B6 (Pyridoxine) de circuler à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) et d'atteindre le cerveau pour y exercer ses fonctions.

**Barrière hématoencéphalique :** Barrière physique contrôlant le passage des substances présentes dans le sang vers le cerveau.

Au niveau du cerveau, la vitamine B6 permet la synthèse de certains neurotransmetteurs, qui sont des messagers chimiques pour les neurones. Ainsi, chez l'enfant, si les stocks de neurotransmetteurs sont trop faibles, les communications neuronales sont perturbées et des convulsions peuvent survenir.

## Les symptômes de l'HPP<sup>3,7-19</sup>

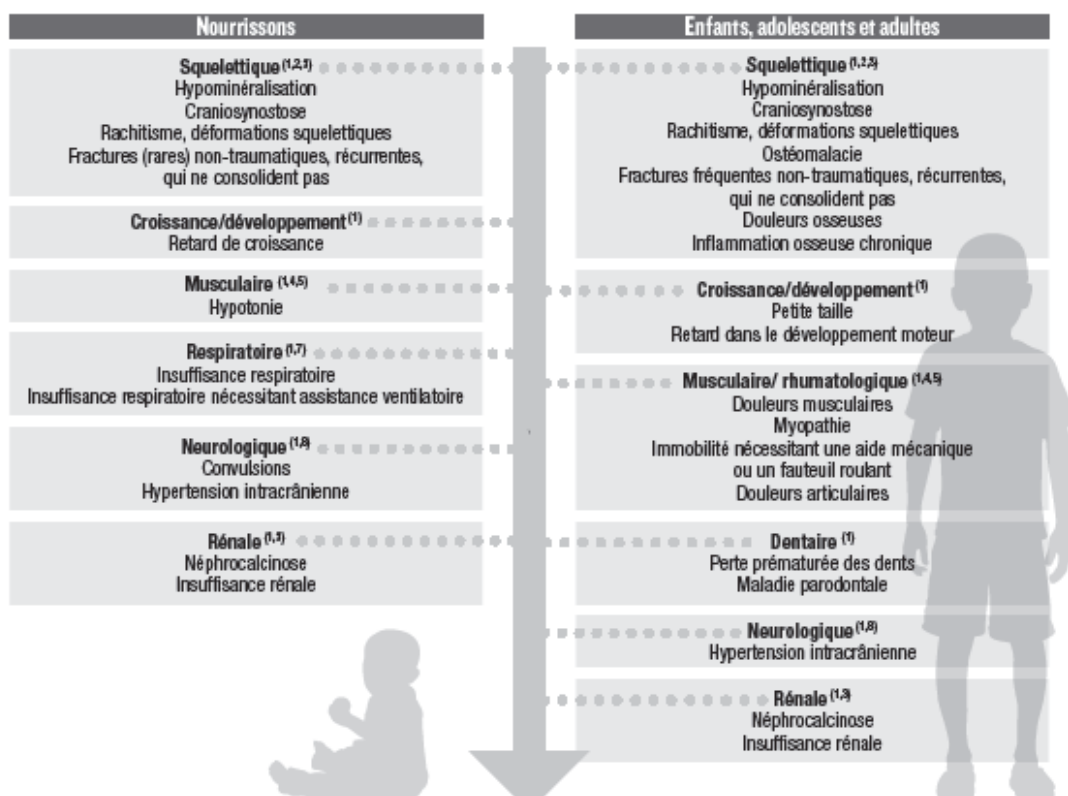
L'hypophosphatasie est une maladie avec une expression clinique très variable d'un patient à l'autre et qui dépend du type de mutation génétique.

Les formes les plus sévères de la mutation, aboutissant à des activités enzymatiques très diminuées, sont généralement détectées tôt dans l'enfance compte tenu de leur retentissement clinique. Les formes modérées de mutation entraînant une activité enzymatique partiellement diminuée sont généralement retrouvées chez les adultes.

Plusieurs formes d'HPP ont été décrites, parmi elles on retrouve :

- Forme périnatale : apparition des symptômes in utero et à la naissance
- Forme infantile : apparition des symptômes avant l'âge de 6 mois
- Forme juvénile : apparition des symptômes entre 6 mois et 18 ans
- Forme adulte : apparition des symptômes après 18 ans, sans signe avant-coureur durant l'enfance
- Odontohypophosphatasie : forme d'HPP à part entière caractérisée par des manifestations limitées à des atteintes dentaires, pouvant survenir à n'importe quel âge

Les patients peuvent présenter un ou plusieurs de ces symptômes :



*Hypophosphatasia (HPP) Alexion Pharmaceuticals, Inc.; 2013.*

### *Cas particulier de la forme adulte*

Dans le cas de la forme adulte d'HPP, de multiples fractures associées à des lenteurs de consolidation sont souvent retrouvées. Des douleurs articulaires peuvent également être retrouvées et sont en lien avec le dépôt de calcium au niveau des articulations (on parle alors de chondrocalcinose).

On retrouve également fréquemment des douleurs musculosquelettiques diffuses.

Les examens d'imagerie (radiologie, IRM) peuvent retrouver une densité osseuse diminuée (l'os étant peu solidifié par les cristaux d'hydroxyapatite).

Des manifestations dentaires sont aussi fréquentes. Parmi elles : des chutes de dents, des troubles esthétiques (apparition de stries, de coloration) et des échecs récurrents d'implants dentaires.

### *Cas particulier de la forme odontologique*

Il s'agit d'une forme particulière d'HPP. Celle-ci se limite à des signes cliniques bucco-dentaires. Parmi les signes cliniques retrouvés dans cette forme clinique, on retrouve fréquemment une perte prématurée de dents temporaires ou permanentes (généralement avec une racine dite saine), de multiples caries ou une atteinte prolongée des gencives (parodontite).

---

### *Origine de l'HPP et transmission<sup>2</sup>*

---

Comme évoqué précédemment, l'HPP est une maladie génétique due à une mutation de l'ADN.

Lorsqu'une maladie génétique est dite « héréditaire », elle peut se transmettre aux descendants.

La transmission des mutations sur un gène n'est pas systématique et répond à des caractères génétiques des « gènes à transmission dominante ou récessive » qui sont fournis par le patrimoine génétique des parents biologiques.

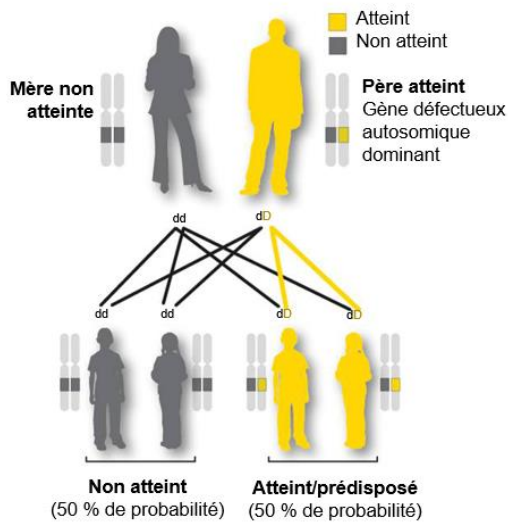
Il est important de noter que l'on peut être porteur d'une mutation génétique sans en exprimer les symptômes. En effet, chaque chromosome est constitué de 2 brins d'ADN dont chacun comporte une version du gène (=allèle).

**Allèle :** C'est une version variable d'un même gène.

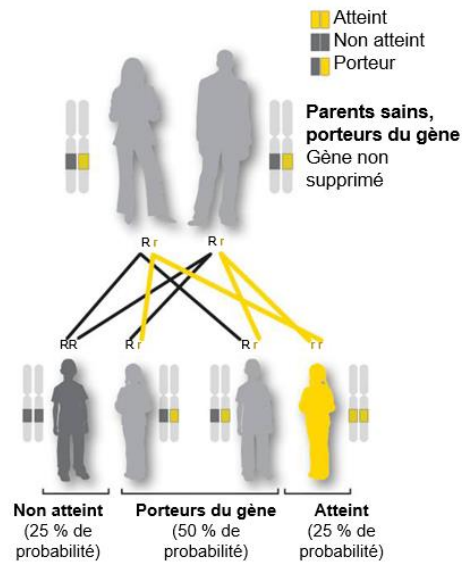
**Gène :** Portion d'ADN localisée sur les chromosomes qui va permettre la synthèse de certaines protéines spécifiques

**ADN ou Acide DésoxyriboNucléique :** répertoire génétique des cellules humaines

### Transmission autosomique dominante



### Transmission autosomique récessive



U.S. National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics. 2013; Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook>. Accessed November 7, 2013.

- Dans le cas d'une **Transmission autosomique récessive** : les deux parents sont porteurs sains du gène muté. Il faut présenter 2 allèles mutés du gène pour déclarer la maladie.
- **Transmission autosomique dominante** : il suffit de présenter un allèle muté pour déclarer la maladie, transmis par le parent malade.

Pour toute information complémentaire sur la transmission génétique de l'HPP, nous vous invitons à vous rapprocher de votre médecin ou d'un des centres spécialisés (<https://www.filiere-oscar.fr/>).

---

### Diagnostic de l'HPP 18-20

---

Le diagnostic de l'HPP repose sur un faisceau d'arguments basé sur l'ensemble des signes cliniques de la maladie (manifestations osseuses et dentaires, etc) ainsi que sur le dosage de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines (indiquées PAL dans un bilan biologique de routine). Ce dosage est réalisé à partir d'une simple prise de sang et ne nécessite pas d'hospitalisation.

Dans la plupart des cas, les PAL basses (reflet du défaut d'activité de la TNSALP) suffisent pour confirmer le diagnostic mais une exploration génétique peut contribuer à une meilleure détection.

## Pour en savoir plus sur l'HPP

**CONSULTER** les podcasts disponibles sur la plateforme « rare à l'écoute » et réalisés par :

- le Pr. Linglart (Service de Pédiatrie du Kremlin Bicêtre, Présidente de la filière OSCAR),
- le Pr. Roux (Service de Rhumatologie de l'hôpital Cochin APHP, président de la Société Française de Rhumatologie)
- le Dr. Biosse-Duplan (Service d'odontologie de l'hôpital Bretonneau APHP).



*Lien vers la plateforme rare à l'écoute : (<https://rarealecoute.com/hpp-ou-hypophosphatasie/>).*

**CONSULTER** le site de la filière OSCAR afin d'obtenir de plus amples informations ou afin d'être mis en relation avec l'un des centres de référence/compétence spécialisés dans l'hypophosphatasie.

→ <https://www.filiere-oscar.fr/>



**RENDEZ-VOUS SUR LE SITE** de l'association de patients atteints d'hypophosphatasie ou leur page de réseau social afin d'obtenir des témoignages de patients ou des informations sur l'actualité autour de l'HPP.

→ <http://hypophosphatasie.com/accueil/>

→ [www.facebook.com/Hypophosphatasie-Europe-674308855928766/](http://www.facebook.com/Hypophosphatasie-Europe-674308855928766/)



**HYPOPHOSPHATASIE**  
Europe

1. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994; 15: 439-461.
2. A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population, *Annals of human genetics*, E. Mornet May 2011.
3. Alkaline phosphatase deficiency in cultured skin fibroblasts from patients with hypophosphatasia: comparison of the infantile, childhood, and adult forms, Whyte et al, *JCEM*, Vol 57, Issue 4, 1 October 1983, Pages 831–837.
4. Pyridoxine-Responsive Seizures in Infantile Hypophosphatasia and a Novel Homozygous Mutation in ALPL Gene, Güzel-Nur et al. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 8(3), 360-364.
5. Hypophosphatasia mimicking hypoxicischaemic encephalopathy: early recognition and management, Picton et al., *Archives of Disease in Childhood* 2020 0:1-3.
6. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures, Belachew et al., *JIMD Rep* 2013;11:17-24
7. Hypophosphatasia: An overview for 2017, Whyte et al, *Bone* Volume 102 September 2017 Pages 15-25.
8. Adult hypophosphatasia, Briot et al., *Archives de Pédiatrie* Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S71-5S73.
9. Recurrent Metatarsal Fractures in Postmenopausal Woman with Low Serum Alkaline Phosphatase: A Rare Diagnosis Not to Miss, Iqbal et al., *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* 2017 Jul 6;5(3): 2324709617718851.
10. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Spectrum and Its Association With Genetics and Metabolic Substrates, Lefever et al., *J Clin Densitom.* 2020 Jul-Sep;23(3):340-348
11. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry, Seefried et al., *J Bone Miner Res.* 2020 Jul 12.
12. Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment, Bangura et al., *J Bone Miner Res.* 2020 Jul 12.
13. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders, Bloch-Zupan et al., *Arch Pediatr.* 2017 May;24(5S2):5S80-5S84.
14. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia, A. Reibel et al, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:6.
15. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types, Okawa et al. *PLOS ONE* 14(10) 2019 pages e0222931.
16. Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? - Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth, Mori et al. *Bone Reports* 5, 228-232.
17. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? Beck et al. *Rheumatology International* 29(3), 229- 238.
18. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Michigami et al., *Clinical Pediatric Endocrinology: Case Reports and Clinical Investigations: Official Journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology* 29(1), 9-24.
19. Hypophosphatasia, Linglart et al., *Curr Osteoporos Rep* 2016 Jun ;14(3) :95-105
20. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia, Gennero et al, *Archives de Pédiatrie* Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S57-5S60.