

L'hypophosphatasie

L'hypophosphatasie (ou HPP) est une maladie du métabolisme rare et héréditaire. Elle est causée une mutation induisant une perte de fonction du gène osseux/hépatique/rénal de la phosphatase alcaline *ALPL* qui code pour l'enzyme phosphatase alcaline tissulaire non spécifique (TNSALP)¹⁻⁴. Ce défaut de fonction de l'enzyme entraîne des conséquences importantes voire potentiellement mortelles, et peut toucher les nourrissons, les enfants ainsi que les adultes³⁻⁵. Cette maladie va principalement entraîner un défaut de minéralisation au niveau osseux et dentaire.

En fonction de la sévérité de l'atteinte et de l'âge des premiers symptômes, certaines complications peuvent survenir et peuvent se caractériser par des troubles respiratoires (chez les patients pédiatriques par immaturités des côtes de la cage thoraciques), neurologiques (chez les patients pédiatriques par des crises convulsives liées à une indisponibilité de la vitamine B6 au niveau cérébral) ou ostéomusculaires (chez les patients adultes et pédiatriques avec des fractures, une faiblesse musculaire, mobilité réduite,...)³⁻⁵.

À l'heure actuelle, l'incidence exacte de l'HPP demeure encore méconnue bien qu'elle ait été estimée à 1 cas sur 100 000 naissances à Toronto au Canada⁶. Quant à la prévalence, elle a été estimée en France à 1/300 000⁷.

Physiopathologie

La croissance ainsi que le remodelage osseux reposent sur un équilibre entre la résorption et la formation osseuse^{8,9}. Cette étape d'ostéoformation est suivie par une étape de minéralisation osseuse qui consiste en la formation de cristaux d'hydroxyapatite composés de calcium (Ca^{2+}) et de phosphate inorganique (P_i). Dans le processus de minéralisation normal, la phosphatase alcaline tissulaire non spécifique des tissus (TNSALP) catalyse la dégradation des composés contenant du phosphate tel que le pyrophosphate inorganique (PP_i) en phosphate inorganique (Figure 1)^{3,10}. De plus, en hydrolysant le PP_i , la TNSALP permet de réduire la concentration de PP_i qui est un inhibiteur de la formation de cristaux d'hydroxyapatite^{3,10}.

La TNSALP est aussi impliquée dans l'hydrolyse du phosphate de pyridoxal (PLP, pouvant diffuser au travers de la BHE) qui a un rôle important dans la fonction cérébrale (cofacteur pour la synthèse de neurotransmetteurs), ainsi que de la phosphoéthanolamine (PEA)^{1,2,11}.

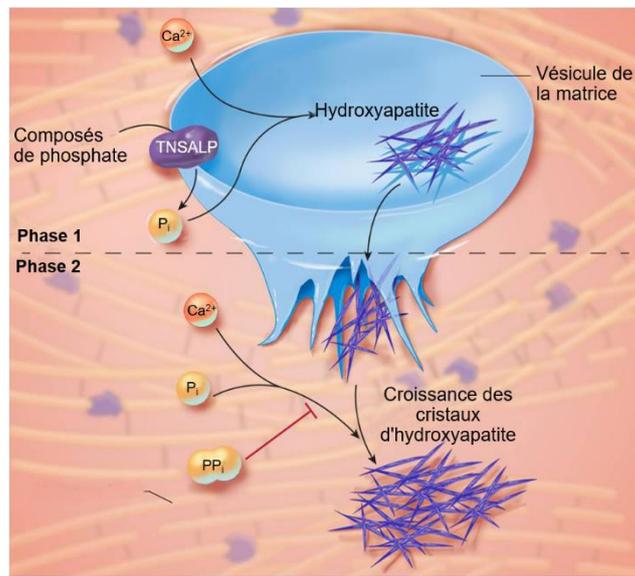


Figure 1 : Formation des cristaux d'hydroxyapatite impliqués dans la minéralisation osseuse.

1. Whyte MP. *Pediatric Bone: Biology & Diseases*. 2nd ed. London, UK: Elsevier, Inc; 2012:771-794. 2. Millan JL. *Purinergic Signal*. 2006;2(2):335-341. 3. Orimo H. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):4-12. 4. Kinoshita T, et al. 1st ed. Burlington, MA: Elsevier; 2009:1-30. 5. Signorell A, et al. 1st ed. Burlington, MA: Elsevier; 2009:133-149. Dans le cas de l'HPP, compte-tenu de la déficience de la TNSALP, une accumulation de ces substrats (PPi, PLP, PEA) est fréquemment observée.

L'accumulation de PPI (inhibiteur naturel de la minéralisation osseuse), entraîne une diminution de la formation des cristaux d'hydroxyapatite et donc une diminution de la minéralisation au niveau des os et des dents.

Des complications au niveau neurologique (crises convulsives), en lien avec la diminution de l'activité enzymatique de la TNSALP et ainsi de la disponibilité de la pyridoxine au niveau cérébral, peuvent aussi avoir lieu chez l'enfant^{2,3,12}. Chez l'adulte, des troubles dépressifs et algiques peuvent être retrouvés, en lien avec la diminution de l'activité de la TNSALP et de son rôle dans les voies de métabolisme purinergiques (figure 3).

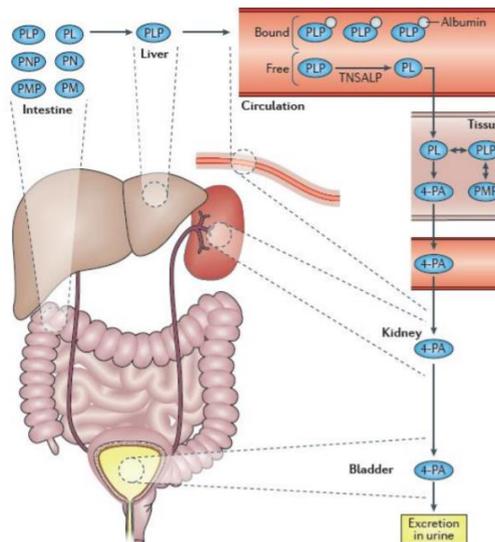


Figure 2 : Rôle de la TNSALP dans le métabolisme de la vitamine B6 (pyridoxine), d'après Whyte et al, 2016 (Whyte MP. *Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2016;12(4):233-46)

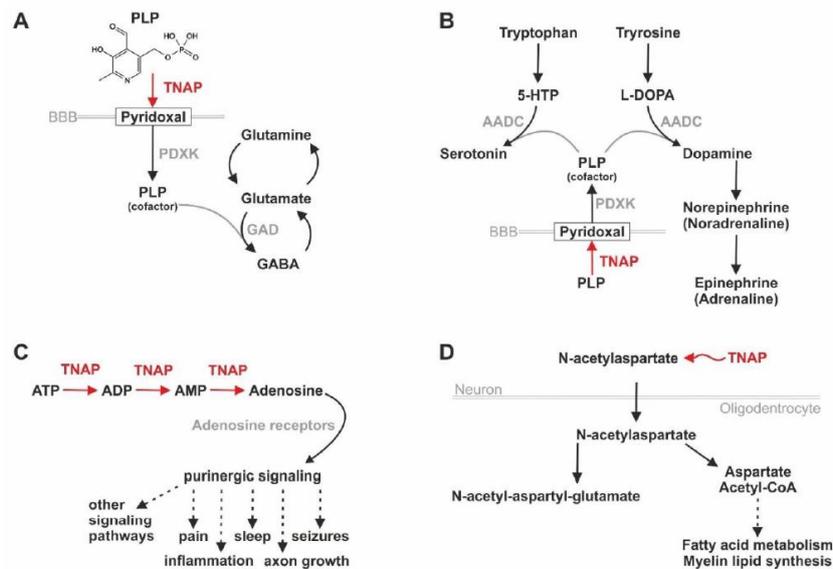


Figure 3 : Rôles de la TNSALP dans les voies métaboliques purinergiques et GABAergiques (A,B et C) ainsi que dans la synthèse myélinique (D), d'après Liedtke et al 2020 - Liedtke, D.; Hofmann, C.; Jakob, F.; Klopocki, E.; Graser, S. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase—A Gatekeeper of Physiological Conditions in Health and a Modulator of Biological Environments in Disease. *Biomolecules* 2020, 10, 1648. <https://doi.org/10.3390/biom10121648>

Formes d'HPP

Selon l'âge auquel apparait la maladie, on peut différencier 4 principales formes d'HPP comme décrites dans le tableau ci-dessous^{3,13}.

Sous-type d'HPP	Apparition des premiers symptômes
Forme périnatale	In utero et à la naissance
Forme infantile	< 6 mois
Forme juvénile	≥ 6 mois à 18 ans
Forme adulte	≥ 18 ans sans signe de la maladie durant l'enfance

D'autres classifications peuvent aussi être utilisées, telles que l'odontohypophosphatasie (HPP odontologique), la forme périnatale bénigne, ou encore la pseudohypophosphatasie^{14,15}.

Symptômes et manifestations cliniques

Les signes cliniques de l'HPP s'intègrent dans un spectre généralement large et varié dont la sévérité est notamment en lien avec l'activité résiduelle de la TNSALP.

Les formes périnatales restent les plus graves avec la mise en jeu du pronostic vital^{16,17}. Il a d'ailleurs été montré que le taux de mortalité à 5 ans pour les personnes atteintes d'HPP était estimé à 73%¹⁸. Indépendamment de l'âge, les personnes atteintes d'HPP présentent de nombreuses manifestations

cliniques qui diminuent considérablement le niveau de qualité de vie. Les principaux symptômes caractéristiques de l’HPP sont représentés ci-dessous dans les tableaux 1 et 2.

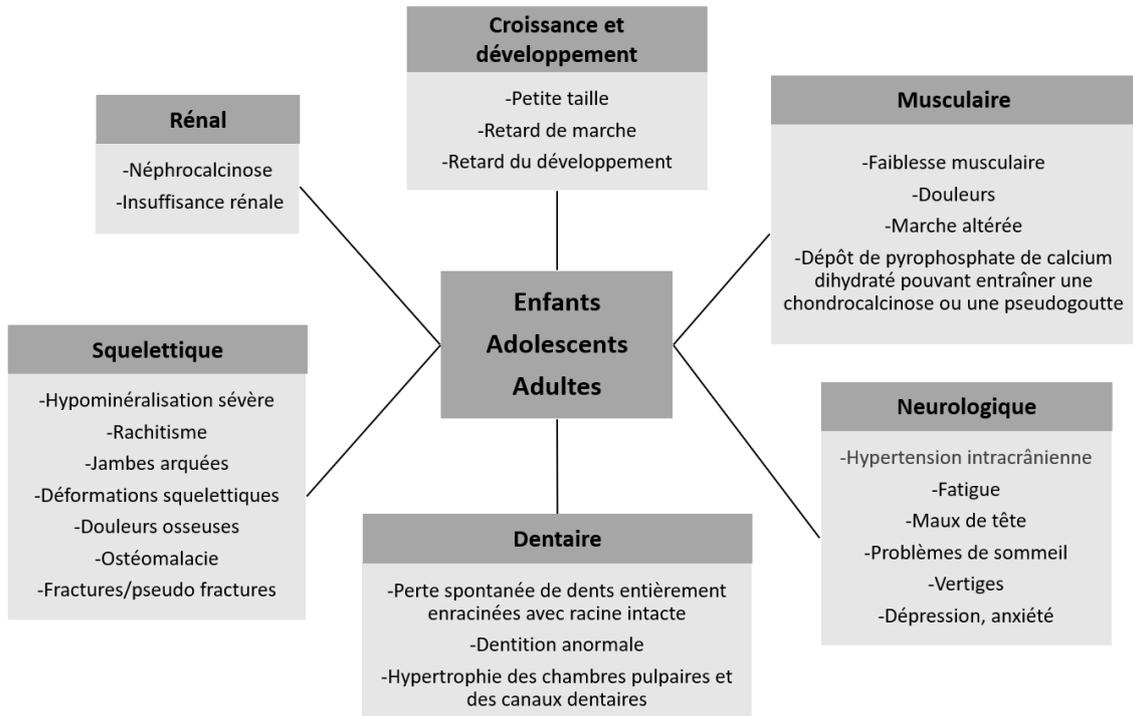


Tableau 1 : Principaux symptômes et manifestations cliniques chez les enfants, adolescents et adultes atteints d’HPP.

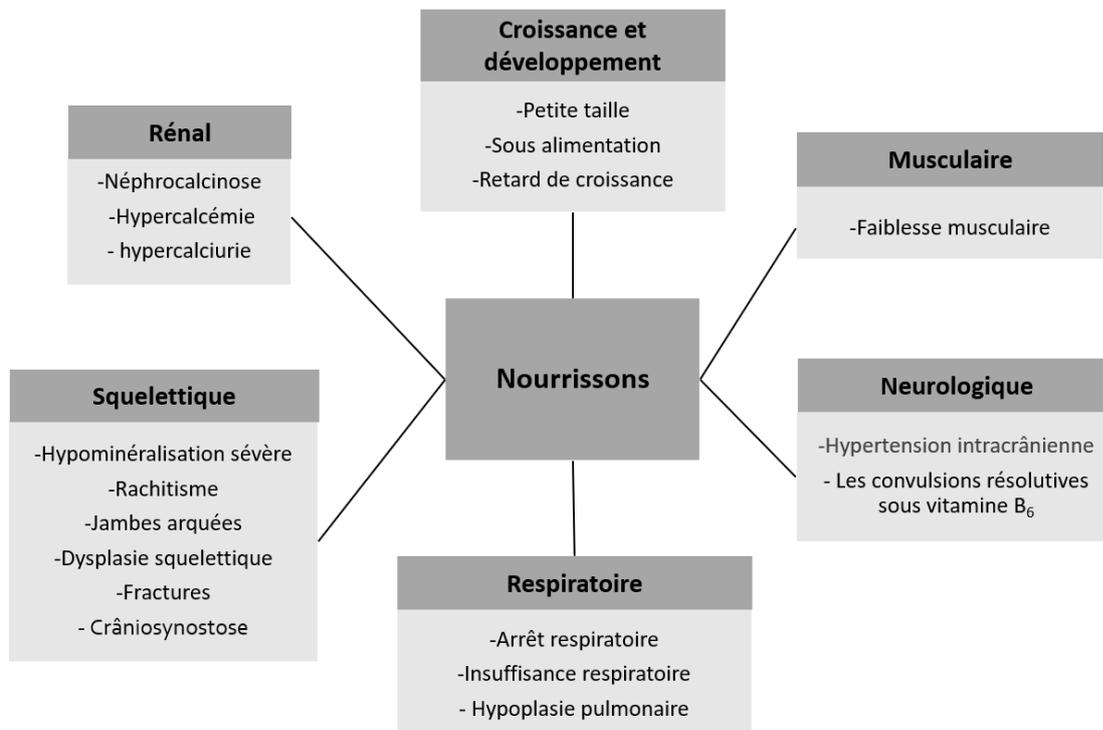


Tableau 2 : Principaux symptômes et manifestations cliniques chez les nourrissons atteints d’HPP.

Diagnostic

L'HPP est une maladie qui est généralement sous-diagnostiquée compte tenu de sa faible prévalence ainsi que de ses présentations cliniques hétérogènes pouvant faire évoquer d'autres pathologies plus fréquentes³. Toutefois, un diagnostic rapide et précis est essentiel pour éviter un traitement inapproprié susceptible d'aggraver les symptômes ou même d'entraîner des complications de la maladie¹⁹.

L'identification d'un faible taux de phosphatase alcaline sérique accompagné de manifestations squelettiques et/ou de complications au niveau de différents systèmes d'organes vitaux représentent les principaux critères afin d'établir le diagnostic²⁰. Considérant que les taux de PAL sont plus élevés chez les nourrissons, enfants et adolescents comparés aux adultes, il est bien important lors du dosage d'activité de la PAL de prendre en compte l'âge et le sexe pour être dans les bons intervalles de référence^{21,22}. De plus, il est aussi important que les laboratoires utilisent leurs propres valeurs de référence²³.

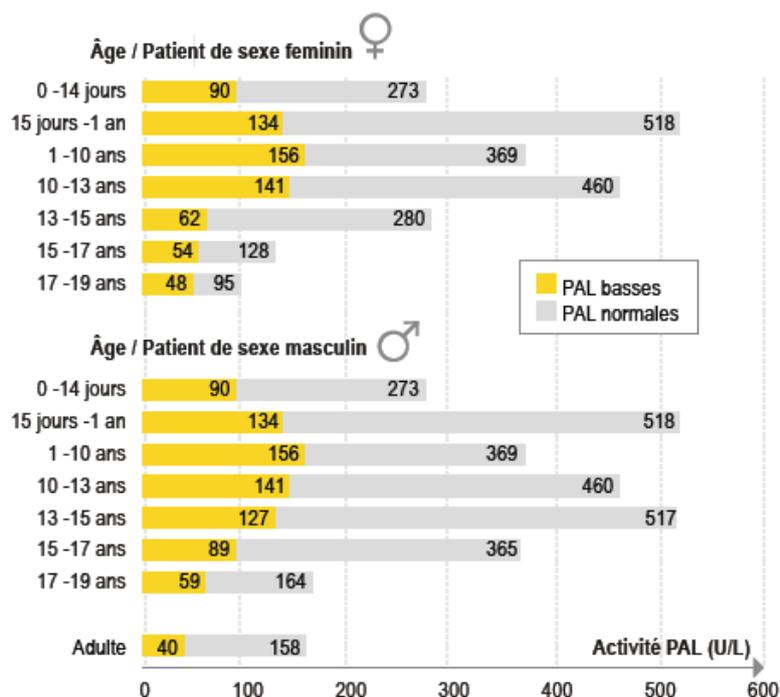


Figure 4 : Valeurs de référence usuelles de l'activité des phosphatases alcalines plasmatiques (Adaptation du projet Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals (CALIPER) – Colantonio et al, 2012.)

D'autres critères tels qu'un taux élevé des substrats de la TNSALP comme le PLP et/ou PEA peuvent aussi aider à confirmer le diagnostic^{3,20}.

Dans la majorité des cas, l'HPP peut donc être diagnostiquée en fonction des caractéristiques suivantes considérant que **le critère principal reste une faible activité de la PAL sérique**^{3,20} :

- Manifestations cliniques et données biologiques
- Atteintes squelettiques
- Atteintes neurologiques, rénales, respiratoires, musculaires et rhumatologiques,
- Manifestations au niveau dentaire

Radiographie

Au niveau des atteintes squelettiques, les images radiographiques varient selon les formes d'HPP. On y retrouve les principales manifestations citées ci-dessous^{16,17,20}.

Pédiatrique	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> -Hypominéralisation squelettique profonde ou variations rachitiques sévères -Sutures crâniennes fonctionnelles fermées -Saillies osseuses au niveau des os des avant-bras ou des jambes -Des fractures peuvent être observées -Langues de radiotransparence -Au niveau des dents, les chambres pulpaire et les canaux radiculaires peuvent être élargis. 	<ul style="list-style-type: none"> -Fractures des métatarses -Pseudofractures du fémur - Retard de consolidation fracturaire -Calcifications périarticulaires

Génétique

Différentes mutations du gène codant pour l'enzyme phosphatase alcaline tissulaire non spécifique peuvent mener à l'HPP^{1,20}. En effet, actuellement, plus de 410 mutations ont été identifiées ce qui contribue à l'expression variable de la maladie²⁴. La génétique n'est pas nécessaire pour suspecter le diagnostic mais est très utile pour confirmer un diagnostic prénatal²⁰ des formes peu exprimées chez l'adulte ou en cas de doute diagnostique devant une hypophosphatasie secondaire à un traitement anti-résorbeur.

Diagnostic différentiel

Dû à sa ressemblance avec d'autres troubles squelettiques, l'HPP est une pathologie qui est souvent mal diagnostiquée. Afin d'effectuer un diagnostic différentiel pour l'HPP, la mesure de l'activité de la PAL sérique reste le principal critère. Selon l'âge pour lequel le diagnostic est envisagé, le tableau clinique de l'HPP ressemble à celui des pathologies suivantes^{3,12,20} :

Formes de HPP	Diagnostic différentiel
Périnatale	<ul style="list-style-type: none"> -Ostéogenèse imparfaite (OI) de type II -Chondrodysplasie avec défauts de minéralisation osseuse
Infantile et juvénile	<ul style="list-style-type: none"> -Rachitisme -Ostéogenèse Imparfaite (OI) de type III/IV -Dentinogenèse imparfaite (DI) -Ostéoporose idiopathique juvénile -Blessure non accidentelle (maltraitance des enfants) -Ostéodystrophie rénale
Adulte	<ul style="list-style-type: none"> -chondrocalcinose articulaire - Calcifications tendineuses -Ostéoporose/ostéopénie -Maladie parodontale -Dentinogenèse imparfaite

Références

1. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994; 15: 439-461.
2. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904-913
3. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 Suppl 2: 380-388.
4. Baujat G, Michot C, Le Quan Sang KH, Cormier-Daire V. Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch Pediatr*. 2017.
5. Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017.
6. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med* 1957; 22: 730-746
7. Mornet E, Yvard A, Taillandier A et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 2011; 75: 439-445.
8. Burr DB, *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2011:67-81.
9. Tortora GJ, *Principles of Anatomy & Physiology*. 13th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2012:182-207
10. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Jueppner H, Pettifor J, eds. *Pediatric bone: biology and diseases*. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2012:771-94
11. Buchet R, Millán JL, Magne D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases. *Methods Mol Biol*. 2013;1053:27-51.
12. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Jun;14(3):95-105.
13. Whyte MP. In: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*, 2013:337-360
14. Bianchi ML. Hypophosphatasia : an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int* 2015; 26 : 2743-57.
15. Whyte MP. Hypophosphatasia : an overview for 2017. *Bone* 2017; 102 : 15-25.
16. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux F, Pettifor J, Jueppner H, eds. *Pediatric Bone*. Elsevier, 2012: 771-794.
17. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego, CA: Elsevier, 2008: 1573-1598..
18. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 334-342.

19. Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, Mornet E, Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr.* 2011 Jul;100(7):e43-6.
20. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
21. ARUP Laboratories. Alkaline Phosphatase Isoenzymes, Serum or Plasma. Available at: <http://ltd.aruplab.com/tests/pub/0021020>.
22. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012; 58: 854-868.
23. Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child* 2016; 101: 514-515
24. Mornet E. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database. Laboratoire SESEP.