



PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE
DES MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES DE
L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS



#1

JUIN 2025

HYPOPHOSPHATASIE :
DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE
À LA COORDINATION DES
SOINS, Centre de référence
des maladies osseuses
constitutionnelles, Hôpital
Necker-Enfants malades, Paris

DÉCOUVRIR >

Edition réalisée en partenariat
avec la filière OSCAR



SOMMAIRE



01 ÉDITORIAL



02 DU REPÉRAGE DES SIGNES PRÉCOCES au suivi radioclinique structuré



03 POSER LE DIAGNOSTIC dans un contexte de grande variabilité



04 CONSTRUIRE UN PARCOURS SOLIDE autour de l'os fragile



05 SANTÉ DENTAIRE ET HYPOPHOSPHATASIE : prévenir, accompagner, restaurer



06 ACCOMPAGNER LE PASSAGE À L'ÂGE ADULTE : une transition sur mesure



07 POINTS CLÉS À RETENIR



08 ACTUALITÉS HPP

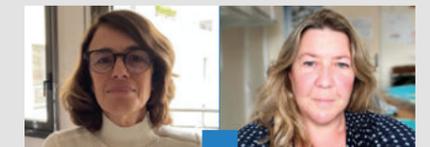
02 - POINTS DE VUE DU REPÉRAGE DES SIGNES PRÉCOCES AU SUIVI RADIOCLINIQUE STRUCTURÉ



Dr Maëlle Charpié
Pédiatre

Dr Klervie Loiselet
Radiopédiatre

03 - POINTS DE VUE POSER LE DIAGNOSTIC DANS UN CONTEXTE DE GRANDE VARIABILITÉ



**Pr Valérie
Cormier-Daire**
Généticienne

Pr Corinne Collet
Généticienne

04 - POINTS DE VUE CONSTRUIRE UN PARCOURS SOLIDE AUTOUR DE L'OS FRAGILE



Dr Geneviève Baujat
Généticienne

Dr Zagorka Pejín
Chirurgienne

05 - POINTS DE VUE SANTÉ DENTAIRE ET HYPOPHOSPHATASIE : PRÉVENIR, ACCOMPAGNER, RESTAURER



Pr Lisa Friedlander
Chirurgien-dentiste

**Pr Muriel De la
Dure-Molla**
Chirurgien-dentiste

06 - INTERVIEW ACCOMPAGNER LE PASSAGE À L'ÂGE ADULTE : UNE TRANSITION SUR MESURE



**Dr Eugénie
Koumakis**
Rhumatologue



ÉDITO

PRISE EN CHARGE PLURI-DISCIPLINAIRE DE L'ENFANT ET COORDINATION DES SOINS



Pr Valérie Cormier-Daire

Généticienne clinicienne

Responsable du centre de référence coordonnateur Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles (MOC),
Hôpital Necker - Enfants malades, AP-HP

L'**hypophosphatasie** est une pathologie complexe, rare, et aux expressions cliniques très variées.^{1,2} Elle peut se manifester dès la vie anténatale allant de formes sévères à paucisymptomatiques, parfois réduites à une atteinte dentaire isolée. Aussi, sa prise en charge ne peut être que pluridisciplinaire, coordonnée et structurée sur le long cours. Elle nécessite de combiner une expertise de proximité et un recours, dans le cadre d'un centre de référence, capable d'apporter un regard global sur l'évolution du patient, de la période anténatale à l'âge adulte.¹

Cette coordination repose sur des outils concrets : le PNDS, accessible à tous, fournit aux professionnels un guide pratique, incluant un calendrier de suivi, une carte d'urgence, et un résumé à destination du médecin généraliste ou du pédiatre de proximité.¹

À Necker, la structuration de la prise en charge repose sur un socle multidisciplinaire solide. Des consultations simples de génétique ont lieu plusieurs fois par semaine ; elles sont complétées par des consultations multidisciplinaires hebdomadaires réunissant généticiens, orthopédistes et dentistes, ainsi que des staffs spécialisés en lien

avec les ORL, pneumologues, neurochirurgiens et radiologues, afin d'aborder les cas les plus complexes. Ces temps d'échange permettent d'évaluer la situation de chaque patient dans sa globalité.

Dans certaines formes, un traitement est aujourd'hui disponible, avec des indications précises chez l'enfant. Lorsqu'il est mis en place, il peut améliorer l'évolution clinique. Mais la prise en charge ne se limite pas à cela. Elle englobe le suivi de la croissance, de la fonction respiratoire, du développement, des douleurs, de la santé dentaire, des fractures, de la qualité de vie, et s'étend jusqu'à

la transition à l'âge adulte. L'hypophosphatasie nécessite un suivi rigoureux et constant.¹

Dans ce premier numéro d'Horizon HPP, plusieurs dimensions de la prise en charge sont explorées : le diagnostic et les manifestations cliniques et radiologiques des différentes formes d'hypophosphatasie, les enjeux du suivi orthopédique, les particularités de l'atteinte dentaire, ou encore l'organisation de la transition vers l'âge adulte. Ces thématiques témoignent de la richesse du travail mené dans les centres de référence, mais aussi du rôle fondamental des réseaux, qu'il s'agisse

de la filière OSCAR, des centres de références CaP, MOC ou O-Rares. Le travail interdisciplinaire et le lien avec les équipes de proximité sont centraux dans notre organisation.

Enfin, il faut reconnaître le rôle fondamental de l'association Hypophosphatasie Europe,³ présente à nos côtés depuis plus de vingt ans. Son engagement et sa capacité à mobiliser sont précieux pour les familles comme pour les profes-

sionnels de santé.

C'est collectivement que nous améliorons le parcours de soins des patients atteints d'hypophosphatasie afin de structurer, coordonner, anticiper et accompagner.

CaP : Calcium et Phosphate ;
MOC : Maladies Osseuses Constitutionnelles ; O-Rares : Centre de Référence des Maladies Rares Orales et Dentaires.

**Pour plus d'informations
sur l'HPP**





DU REPÉRAGE DES SIGNES PRÉCOCES au suivi radioclinique structuré

Quels sont les signes qui doivent faire penser à l'hypophosphatasie chez l'enfant ?

Dr Loiselet : Trois signes doivent faire immédiatement évoquer une hypophosphatasie : des fractures à faible cinétique, une craniosténose et une chute précoce de dents de lait avec racine intacte.¹ Ces signes sont parfois isolés, parfois associés et leur reconnaissance précoce est cruciale pour éviter une errance diagnostique.

Dr Charpié : À cela s'ajoutent des douleurs articulaires mal expliquées, une fatigue musculaire, des troubles alimentaires, une hypotonie, des infections ORL et bronchiques à

répétition ou des antécédents familiaux évocateurs.¹ Il faut savoir que certains patients ne présentent qu'un seul symptôme, ce qui complique le diagnostic. Le recours à un centre expert permet alors de poser un diagnostic fiable.

Comment se manifeste la maladie avant la naissance ?

Dr Loiselet : En anténatal, l'échographie peut détecter précocement (T1-T2) des anomalies osseuses : os longs courts ou incurvés, absence de visualisation de certaines pièces osseuses, anomalies métaphysaires...¹ Le scanner permet de préciser les atteintes à partir d'un certain stade de la grossesse (T3). Ces anomalies peuvent ressembler à d'autres maladies osseuses. L'interprétation des examens dépend du terme gestationnel et de l'expérience du centre. À Necker, nous disposons de l'expertise du CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) et de la RCP OSCAR MOC, qui permet une évaluation

collégiale.

Et après la naissance, à quoi faut-il être attentif ?

Dr Charpié : En postnatal, les signes peuvent être plus ou moins bruyants : hypotonie, difficultés respiratoires, retards de croissance, mais aussi anomalies dentaires.¹ Chez certains nourrissons, la radiographie permet de poser rapidement un diagnostic grâce à des signes caractéristiques. D'autres fois, c'est plus progressif, notamment dans les formes modérées. Le dosage des phosphatases alcalines est alors une aide précieuse : un taux effondré est un marqueur d'appel très spécifique, à interpréter dans le contexte clinique et en s'assurant de la normalité du dosage de la 25-OH vitamine D.¹

Comment s'organise le bilan initial ?

Dr Loiselet : Il comprend un bilan biologique phosphocalcique, des radiographies du squelette, et un avis spécialisé.¹ En imagerie, nous recherchons des anomalies

POINT DE VUE/De la pédiatre

métaphysaires, des déformations, un retard de maturation osseuse ou défaut de minéralisation. Parfois, on découvre une hypophosphatasie fortuitement, sur une radiographie thoracique ou du genou faite pour une autre raison. Il est important que les radiologues connaissent ces images typiques pour orienter le diagnostic.

Qu'en est-il des formes juvéniles ou modérées ?

Dr Charpié : Ce sont celles qui passent le plus souvent inaperçues. Les patients consultent parfois tard, pour des douleurs, une fatigue inexplicable, ou des antécédents familiaux. Il arrive qu'ils soient orientés vers un centre expert pour suspicion d'ostéogenèse imparfaite devant des fractures inexplicables, alors que le tableau est en réalité celui d'une hypophosphatasie. Là encore, l'expérience des équipes pluridisciplinaires est décisive pour faire la différence.

Comment est organisé le suivi après le diagnostic ?

Dr Charpié : Le suivi s'appuie sur les recommandations du PND.¹ Il est personnalisé selon la sévérité, l'âge, et les besoins du patient. Il combine des évaluations cliniques régulières, un suivi de la croissance, de l'état osseux, de la

douleur et un accompagnement des familles.

Dr Loiselet : L'imagerie continue de jouer un rôle central : radiographies tous les 6 à 12 mois, IRM pour le suivi des physes au niveau du genou, et évaluation des structures crâniennes dans les formes sévères (bilan scanner + IRM sur demande de la neurochirurgie). Nous disposons à Necker d'un scanner de nouvelle génération, ultra rapide, qui limite l'irradiation tout en offrant une excellente qualité d'image, y compris chez les nourrissons ou *in utero*.

Quelles sont les évolutions technologiques attendues ?

Dr Loiselet : Des IRM ultra-rapides, moins sensibles aux mouvements, permettraient à terme de remplacer certaines radiographies, en réduisant encore davantage les doses. Cela représenterait un progrès majeur, notamment chez les très jeunes enfants. Par ailleurs, le développement de séquences fœtales permettrait peut-être un jour d'étudier l'os en anténatal.

Quel rôle jouent les centres experts dans ce parcours ?

Dr Charpié : Ils jouent un rôle clé. L'hypophosphatasie est une maladie rare, souvent méconnue. Un centre expert permet d'obtenir un diagnostic sûr, un accom-



Dr Maëlle Charpié
Pédiatre
Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

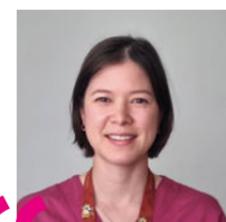
« Même un seul signe isolé peut révéler une hypophosphatasie : mieux vaut y penser tôt, car un diagnostic précoce change la trajectoire de vie »

panement personnalisé, un accès aux consultations pluridisciplinaires, aux protocoles nationaux et aux traitements spécifiques quand ils sont indiqués. C'est aussi là que s'organisent les RCP, les décisions collégiales et la continuité du suivi, y compris à l'adolescence et à l'âge adulte.

Quel message adresser aux professionnels de premier recours ?

Dr Loiselet : Devant une fracture atypique, une craniosténose ou une chute précoce de dent de lait, il faut penser à l'hypophosphatasie. Prescrire un bilan phosphocalcique avec dosage des phosphatases alcalines, un bilan radiographique complet et adresser au centre expert.

Dr Charpié : Ne pas hésiter à demander un avis. Même s'il s'agit d'un seul signe isolé, l'expérience montre que de nombreuses formes peuvent ainsi être diagnostiquées précocement.



Dr Klervie Loiselet
Radiopédiatre
Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

« Fracture atypique, craniosténose, chute de dent sans traumatisme : ce sont trois signaux d'alerte à ne jamais négliger »

POINT DE VUE/De la radiopédiatre



POSER LE DIAGNOSTIC

dans un contexte de grande variabilité

Qu'est-ce qui rend le diagnostic d'hypophosphatasie particulièrement difficile ?

Pr Cormier-Daire : L'une des difficultés majeures, c'est la grande variabilité des manifestations. On peut avoir des formes très sévères, détectées dès la période anténatale, et d'autres, beaucoup plus modérées, qui ne se révèlent que tardivement. Il faut donc rester très ouvert dans les signes d'appel : anomalies de minéralisation, anomalies dentaires, mais aussi manifestations extra-squelettiques. Le diagnostic repose sur une démarche systématique qui intègre clinique, imagerie, biologie, et génétique.¹

Pr Corinne Collet

Généticienne moléculaire, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

Chez l'adulte ou dans les formes modérées, le vrai défi est de distinguer une véritable hypophosphatasie d'un simple portage génétique

Quels éléments permettent d'établir le diagnostic ?

Pr Collet : Sur le plan biologique, on mesure l'activité enzymatique des phosphatases alcalines. Mais c'est un dosage délicat, particulièrement dans les valeurs basses, en raison du manque de sensibilité de certaines techniques. Par ailleurs, il peut être faussé par des erreurs techniques - comme un prélèvement sur tube EDTA - ou par des carences en magnésium ou zinc, ou encore certains traitements comme les anti-résorptifs. Il faut donc interpréter avec prudence, refaire plusieurs dosages, et tenir compte des normes qui varient selon l'âge et le sexe.

Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?

Pr Cormier-Daire : Il y en a plusieurs. Dans les formes sévères anténatales, l'ostéogenèse imparfaite est le diagnostic différentiel principal, car elle peut elle aussi entraîner un défaut d'ossification très marqué.¹ Ce qui

permet de faire la différence, ce sont notamment les atteintes métaphysaires très caractéristiques de l'hypophosphatasie, et l'absence de certaines pièces osseuses. En postnatal, il faut aussi évoquer le rachitisme, carenciel ou génétique, ou encore certaines maladies osseuses constitutionnelles comme la dysplasie cléido-crânienne, qui s'accompagne également de phosphatases alcalines basses.¹

Quelles sont les subtilités de l'analyse génétique dans l'hypophosphatasie ?

Pr Collet : Le point de vigilance majeur, c'est le portage. Environ 1 personne sur 300 présente un variant dans le gène *ALPL* codant la phosphatase alcaline.⁴ Ce variant peut être retrouvé chez des sujets sans signes cliniques. Chez l'enfant, on identifie plus facilement les formes sévères récessives, avec deux allèles atteints. Mais dans les formes dominantes, on peut trouver un

POINT DE VUE/De la généticienne

variant chez un jeune patient symptomatique avec une forme modérée... comme chez un parent asymptomatique. Il faut donc faire attention à ne pas confondre portage et maladie et toujours replacer le résultat dans le contexte clinique.

Pr Cormier-Daire : On observe généralement une transmission récessive dans les formes classiques ou sévères, avec des mutations perte de fonction.² Dans les formes plus modérées, le mode de transmission est souvent dominant, mais avec une grande variabilité d'expression allant jusqu'à des anomalies dentaires isolées. C'est pourquoi le diagnostic repose toujours sur un faisceau d'arguments. L'interprétation des résultats moléculaires permet alors l'établissement de corrélation génotype-phénotype.⁵

Peut-on s'appuyer sur des biomarqueurs complémentaires ?

Pr Collet : Oui, les dosages de la phosphoéthanolamine (PEA) et du pyridoxal-5'-phosphate (PLP) peuvent être utiles, en particulier dans les formes modérées. Ce sont des substrats qui s'accumulent quand l'enzyme est déficiente. Leur dosage revient aujourd'hui dans

les pratiques car il permet d'étayer le diagnostic dans les cas ambigus.¹

Quels sont les outils génétiques utilisés aujourd'hui ?

Pr Collet : L'analyse repose d'abord sur un panel ciblé des gènes impliqués dans les fragilités osseuses, qui inclut bien sûr le gène *ALPL*.^{1,6} Cela permet de rechercher en parallèle les autres grandes causes de fragilité osseuse, comme l'ostéogenèse imparfaite. En cas de forte suspicion clinique et d'analyse négative ou incomplète, on peut proposer un séquençage du génome entier (*whole genome sequencing*), qui permet de détecter des variants profonds introniques non couverts par le panel. Cela reste réservé à certains cas, mais c'est un outil diagnostique de plus en plus utilisé.⁶

Pr Cormier-Daire : Et tout cela doit s'intégrer dans une consultation de génétique structurée, indispensable pour poser le diagnostic. Elle permet de recueillir l'anamnèse familiale, de faire les bilans sanguins et examens complémentaires et d'interpréter les analyses moléculaires dans leur contexte clinique. Elle est aussi clé pour le conseil génétique et, dans les formes sévères, pour envisager un



Pr Valérie Cormier-Daire

Généticienne clinicienne, Centre de référence MOC, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

Ce qui rend le diagnostic difficile, c'est cette variabilité des manifestations, de l'anténatal à l'adulte, d'où la nécessité de croiser clinique, imagerie, biologie et génétique

diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.¹

Un dépistage néonatal est-il à envisager ?

Pr Cormier-Daire : C'est bien sûr d'actualité. Un dépistage systématique permettrait de détecter précocement les formes sévères, ce qui est un vrai bénéfice. Mais il faut éviter les surdiagnostics chez des enfants porteurs qui n'auraient jamais développé de formes sévères. Il faut donc s'appuyer sur des corrélations génotype-phénotype claires, et une capacité à accompagner les familles dans l'interprétation des résultats.



POINT DE VUE/De la généticienne



CONSTRUIRE UN PARCOURS SOLIDE autour de l'os fragile



Quels sont les principaux troubles osseux et articulaires observés dans l'hypophosphatasie ?

Dr Baujat : L'hypophosphatasie est une maladie à expression très variable. Chez les nourrissons, les formes sévères peuvent se manifester par une hypotonie importante, des troubles respiratoires, des malaises, voire des convulsions. Ces signes

Dr Zagorka Pejin

Chirurgienne orthopédiste
Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

Une fracture dans l'hypophosphatasie ne se traite pas comme une fracture classique : il faut anticiper, sécuriser et s'adapter à la croissance d'un os fragile

précoces sont souvent révélateurs de formes graves.^{1,2} La croissance est fréquemment perturbée en taille comme en poids. On observe souvent des troubles de l'appétit avec hypotrophie dans les premières années, contrastant parfois avec un excès pondéral après la puberté. Des déformations osseuses apparaissent dès l'enfance : jambes arquées, scoliose, craniosténose secondaire qui peuvent récidiver avec le temps, et parfois un Chiari lié à la malléabilité de la base du crâne.^{1,2} En grandissant, les enfants souffrent souvent de douleurs chroniques, d'une faible endurance et présentent des fractures atypiques, survenant sans traumatisme particulier. À l'âge adulte, on retrouve certaines fractures caractéristiques : pseudo-fractures au niveau des métatarsiens ou sous le col fémoral.^{1,2} Les atteintes dentaires sont également très fréquentes : perte précoce de dents, atteinte de l'émail, amélogénèse

imparfaite, caries, malpositions, gingivites, et perte osseuse autour des dents. Enfin, il existe parfois des complications extra-osseuses, comme la néphrocalcinose, les dépôts calciques rétinien, la chondrocalcinose ou les ossifications ligamentaires.

Quelles sont les particularités de la prise en charge orthopédique ?

Dr Pejin : Contrairement à d'autres fragilités osseuses, l'hypophosphatasie ne nécessite pas systématiquement de traitement chirurgical.² Notre rôle est avant tout celui de la surveillance et du dépistage avec des consultations souvent annuelles, ou tous les deux ans.¹ Lorsqu'une fracture ou une déformation fonctionnellement gênante est identifiée, la prise en charge orthopédique devient spécifique. Une fracture sur os pathologique ne se soigne pas comme une fracture classique : on utilise des implants adaptés, notamment des tiges télescopiques centromédullaires, qui pro-

POINT DE VUE/De la généticienne

tègent l'os tout au long de la croissance. C'est une approche sur mesure, qui nécessite une expertise particulière. L'objectif est d'éviter toute chirurgie inutile. Si une déformation n'est pas gênante dans la vie quotidienne, il n'est pas toujours nécessaire d'intervenir. En revanche, en cas de fracture ou de gêne fonctionnelle, il faut proposer une prise en charge pérenne, adaptée à la fragilité osseuse.⁸

Le traitement a-t-il changé la trajectoire de ces patients ?

Dr Baujat : Oui, très clairement. Le traitement mis en place dans les formes sévères a transformé leur évolution que ce soit sur la croissance, la réduction du nombre de fractures, l'amélioration de la mobilité, et la qualité de vie globale. Mais certains aspects, comme la craniosténose ou les atteintes dentaires, restent peu modifiés. Cela montre l'importance de poursuivre une surveillance attentive.¹

Comment s'organise la coordination pluridisciplinaire ?

Dr Baujat : À Necker comme dans d'autres centres, l'organisation repose sur une approche multidisciplinaire avec un coordinateur référent (généticien clinicien, pédiatre ou endocrinopédiatre), une équipe composée

d'orthopédistes, dentistes, neurochirurgiens, néphrologues, rhumatologues, et un solide appui paramédical (kinésithérapeutes, psychologues, ergothérapeutes, etc.).¹ Nous organisons des bilans annuels en hôpital de jour, où deux à trois experts reçoivent le patient dans un temps coordonné. Des RCP sont également organisées dans les centres de référence CaP et MOC, de la filière OSCAR. Chez l'adulte, ce sont généralement les rhumatologues qui assurent la coordination, en lien avec l'orthopédie et la MPR (Médecine Physique et de Réadaptation).

Quelles pistes de progrès identifiez-vous dans la prise en charge orthopédique ?

Dr Pejin : Il est important de favoriser les interventions dans des centres qui ont l'habitude de traiter cette pathologie. La chirurgie sur os pathologique demande une expertise que tous les établissements ne peuvent pas garantir. Il faut donc faciliter l'orientation des patients vers des équipes de traiter cette pathologie. La chirurgie sur os pathologique demande une expertise que tous les établissements ne peuvent pas garantir. Il faut donc faciliter l'orientation des patients vers des équipes bien informées.

Dr Baujat : Il faut aussi diffuser largement les pratiques médicales et périmédicales spécifiques de l'HPP. Le réseau OSCAR, les outils



Dr Geneviève Baujat
Généticienne clinicienne,
Centre de référence
MOC, Hôpital Necker-
Enfants malades, AP-HP

L'hypophosphatasie impose une coordination étroite entre spécialistes : c'est en croisant les regards que l'on construit un parcours adapté à chaque patient

comme le PNDS, la carte d'urgence ou le calendrier de suivi permettent de structurer et homogénéiser cette prise en charge sur tout le territoire.

Des besoins restent-ils encore non couverts ?

Dr Baujat : Oui. Des questions demeurent sur la croissance, la nutrition et les douleurs chroniques. L'atteinte digestive est fréquente et mal expliquée. Les douleurs nécessitent souvent des approches non médicamenteuses (sophrologie, hypnose, relaxation).¹ Sur le plan de la recherche, de nouveaux traitements sont à l'étude, ainsi que des matériaux de fixation plus adaptés aux fragilités osseuses. Et enfin, je tiens à souligner le rôle majeur de l'association Hypophosphatasie Europe,³ qui chemine avec nous depuis plus de vingt ans.

POINT DE VUE/De la chirurgienne

SANTÉ DENTAIRE ET HYPOPHOSPHATASIE :

prévenir, accompagner, restaurer

Quels sont les signes bucco-dentaires qui doivent alerter en pédiatrie ?

Pr De la Dure-Molla : Le signe d'appel le plus évocateur est la perte prématurée d'une dent temporaire, avec une racine intacte, en dehors de tout traumatisme.¹ Cela résulte d'un défaut de minéralisation du ciment, tissu qui assure l'ancrage de la racine dentaire à l'os alvéolaire. Ce symptôme peut précéder tout autre signe et doit alerter les chirurgiens-dentistes comme les pédiatres, car il peut constituer le tout premier indice d'une hypophosphatasie.



Pr Muriel De la Dure-Molla
Chirurgien-dentiste, Responsable du centre de référence O-Rares à l'Hôpital Rothschild, Paris

Ouvrir la bouche d'un enfant, c'est parfois ouvrir une porte vers un diagnostic qui dépasse la sphère dentaire

Pourquoi cette perte précoce est-elle préoccupante ?

Pr Friedlander : Parce qu'elle ne touche pas seulement la fonction masticatoire. Elle altère aussi la phonation, la déglutition, et surtout, l'estime de soi. Être édenté à un jeune âge peut provoquer une souffrance sociale importante, en particulier chez des enfants déjà fragilisés par une maladie rare. Il est donc important d'intervenir précocement, à la fois pour restaurer les fonctions orales et pour protéger la qualité de vie.¹

Quelles sont les particularités du tissu dentaire dans l'hypophosphatasie ?

Pr De la Dure-Molla : Tous les tissus dentaires peuvent être atteints. Le ciment est le plus touché, mais l'émail et la dentine peuvent également présenter des anomalies structurelles. Cela rend la denture plus vulnérable, notamment au risque parodontal.¹ D'où l'importance capitale de maintenir une hy-

giène bucco-dentaire irréprochable.

Comment prenez-vous en charge les dents manquantes chez l'enfant ?

Pr De la Dure-Molla : Nous proposons des dispositifs prothétiques adaptés à l'âge et à la croissance osseuse. Certains modèles évolutifs comportent des vérins pour accompagner le développement des maxillaires. Ils permettent de préserver les fonctions essentielles tout en soutenant l'esthétique du sourire. Les enfants les acceptent souvent très bien, parfois mieux que les adultes.

Les implants sont-ils envisageables ?

Pr Friedlander : Pas pendant la croissance. De plus, la qualité osseuse est souvent altérée dans l'hypophosphatasie. Les implants sont une option réservée aux adultes, et seulement dans des conditions bien précises. En attendant, des solutions prothétiques collées, discrètes et peu inva-

POINT DE VUE/De la dentiste

sives, peuvent parfaitement accompagner les patients jusqu'à la fin de la croissance. **Ya-t-il des précautions spécifiques à prendre lors des soins ?**

Pr De la Dure-Molla : Il n'y a pas de précaution infectieuse particulière. En revanche, en orthodontie, il faut adapter les forces utilisées. Le traitement repose sur une inflammation contrôlée, or chez ces patients, le parodonte est plus fragile.

Pr Friedlander : Cela ne signifie pas que l'orthodontie est contre-indiquée, bien au contraire. Corriger certaines malpositions peut favoriser un meilleur brossage et limiter les risques inflammatoires. C'est une approche préventive à ne pas négliger.

Ces soins peuvent-ils être réalisés en ville ?

Pr Friedlander : Oui, et c'est même fondamental. Les centres de référence ne sont pas là pour tout faire. Nous posons le diagnostic, assurons les premiers soins, mais le suivi au long cours doit être relayé par des praticiens de ville formés, en lien avec nos recommandations (PNDS). Cela permet une prise en charge de proximité,

rassurante pour l'enfant et sa famille.

Qu'en est-il du maillage territorial ?

Pr Friedlander : Il s'est grandement renforcé, notamment grâce à la filière TETECOUCOU et au réseau O-Rares. Des équipes compétentes, souvent pluridisciplinaires, existent désormais dans de nombreux CHU. Cela nous permet de réorienter des patients vers des centres plus proches de leur domicile, tout en assurant une continuité de prise en charge.

Quels sont les axes d'amélioration ?

Pr Friedlander : L'un des grands défis reste la prise en charge de l'adulte. Le réseau s'est historiquement construit autour de la pédiatrie. Il faut maintenant structurer et étendre cette expertise à l'âge adulte et former davantage de praticiens à accueillir ces patients dans leur cabinet.

Pr De la Dure-Molla : Il faut aussi renforcer l'articulation entre soins bucco-dentaires et démarche diagnostique. Dans les formes modérées d'hypophosphatasie, les signes bucco-dentaires sont parfois les seuls. Une dent



Pr Lisa Friedlander
Chirurgien-dentiste, Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

Le sourire est un enjeu de santé, de confiance et de qualité de vie. Il ne faut jamais le négliger

qui tombe trop tôt, ce n'est pas banal : cela peut être la clé d'un diagnostic rare. Et ce constat dépasse largement cette pathologie : près de 500 maladies rares peuvent s'exprimer dans la bouche.⁹ Il faut apprendre à lire les signes buccaux comme on lit des symptômes généraux.



POINT DE VUE/De la dentiste



ACCOMPAGNER LE PASSAGE À L'ÂGE ADULTE :

une transition sur mesure



Quels sont les enjeux spécifiques de la transition vers l'âge adulte dans l'hypophosphatasie ?

Dr Koumakis : L'hypophosphatasie est une pathologie rare, très hétérogène dans son expression. Certains patients présentent des formes sévères, d'autres des formes modérées, voire peu symptomatiques. Cette variabilité implique que la transition vers l'âge adulte ne peut pas être standardisée. Elle doit être anticipée, progressive et adaptée à chaque situation individuelle.¹

L'enjeu, c'est d'éviter toute rupture dans le suivi. La transition est une période à risque : les jeunes changent à la fois d'environnement médical, de référents, et parfois

de lieu de soins. Il faut donc préparer ce passage suffisamment en amont, idéalement entre 15 et 18 ans, pour qu'il se fasse dans de bonnes conditions.¹

Comment accompagnez-vous cette transition dans le cadre du partenariat entre Necker et Cochin ?

Dr Koumakis : Nous avons mis en place deux formats complémentaires. D'un côté, des consultations de transition qui se déroulent à Necker, avec l'intervention de médecins adultes dans un cadre pédiatrique. Cela permet au jeune de rencontrer sa future équipe sans changer d'environnement. De l'autre, nous proposons à Cochin des consultations pluridisciplinaires, qui permettent d'évaluer les besoins globaux du patient à l'entrée dans le système adulte.

Un autre dispositif très utile est La Suite Necker, un espace ressource dédié aux adolescents et jeunes adultes vivant avec une maladie chronique. Cet espace pro-

pose des ateliers, des accompagnements individualisés et aborde tous les aspects du passage à l'âge adulte : autonomie, projet de vie, droits sociaux, formation... Ce lieu joue un rôle très important pour favoriser une transition réussie.

Quels sont les axes du suivi à l'âge adulte ?

Dr Koumakis : Le suivi dépend beaucoup du profil du patient. On évalue les complications osseuses comme les fissures osseuses ou les fractures, les manifestations articulaires, et on évalue le retentissement sur d'autres organes, les complications dentaires ou rénales. La continuité du traitement initié en pédiatrie, lorsqu'il a été prescrit, fait également partie des sujets abordés lors du transfert. La question de sa poursuite ou de son adaptation à l'âge adulte doit être discutée en fonction de l'évolution de chaque situation.

La fréquence des consultations est modulée : elle peut être trimestrielle dans

INTERVIEW / De la rhumatologue

les formes sévères, ou bien plus espacée, tous les deux ou trois ans, dans les formes modérées. Il n'y a pas de rythme type. L'important, c'est d'adapter le suivi à la réalité clinique du patient.

La coordination reste-t-elle un enjeu après la transition ?

Dr Koumakis : Oui, la coordination reste un pilier de la prise en charge. Même si le médecin adulte devient le référent principal, d'autres spécialistes peuvent intervenir : dentiste, néphrologue, kinésithérapeute, orthopédiste... Le lien avec le médecin traitant doit aussi être maintenu. Il faut que le parcours reste lisible, cohérent, et accessible.

On garde également le lien avec l'équipe pédiatrique si besoin, notamment dans la première année post-transition. Cette souplesse évite que le jeune se sente brusquement "lâché" dans un système nouveau.

Y a-t-il des points d'attention particuliers à cet âge ?

Dr Koumakis : Oui, notam-

ment sur le plan du conseil génétique. Lorsqu'un patient est en âge de procréer ou envisage un projet de parentalité, la question de la transmission se pose. Dans ces cas-là, je réadresse systématiquement le patient en consultation de génétique à Necker, afin qu'il puisse bénéficier d'une information précise et d'un accompagnement adapté. C'est une étape clé, et les patients sont souvent très demandeurs.

Quels sont les leviers pour réussir cette transition ?

Dr Koumakis : La réussite d'une transition repose sur plusieurs éléments : une préparation suffisante, une bonne communication entre équipes, un repérage des fragilités, et une posture d'écoute. Il ne s'agit pas uniquement de transmettre un dossier, mais de faire en sorte que le patient se sente soutenu, compris et qu'il sache à qui s'adresser en cas de besoin.

La souplesse est primordiale. L'hypophosphatasie est une



Dr Eugénie Koumakis

Rhumatologue,
Centre de référence
MOC, hôpital Cochin,
AP-HP

Il n'y a pas une seule méthode de transition, mais des trajectoires adaptées à chaque patient, à chaque centre

maladie rare, certes, mais surtout très diverse. On doit être capable d'adapter notre accompagnement, que le patient ait besoin d'un suivi intensif ou simplement d'un point annuel. Il faut sortir d'une logique rigide pour aller vers une vraie personnalisation des parcours.



POINTS CLÉS À RETENIR :

1/ Une pathologie rare, mais très hétérogène

L'hypophosphatasie se manifeste à tous les âges, de façon très variable, de formes létales *in utero* à des atteintes dentaires isolées. Cette diversité rend indispensable une approche multidisciplinaire coordonnée et individualisée.

2/ Un diagnostic précoce déterminant

Fractures atypiques, craniosténose, chute précoce des dents : ces signes doivent alerter. Le dosage des phosphatases alcalines et l'analyse génétique, interprétés avec précaution, permettent de confirmer le diagnostic.

3/ Une prise en charge dentaire spécifique

Les manifestations dentaires – parfois inaugurales – nécessitent une vigilance particulière. À Necker, elles font l'objet d'une prise en charge spécifique, avec des dispositifs prothétiques évolutifs et une coordination avec les praticiens de ville.

4/ Un suivi orthopédique attentif et mesuré

Fractures, déformations et douleurs doivent être évaluées régulièrement. Les interventions doivent être ciblées et réalisées dans des centres expérimentés.

5/ Une transition pédiatrie-adulte accompagnée

La transition vers l'âge adulte est personnalisée, progressive, et coordonnée entre Necker et Cochin, pour assurer continuité des soins et soutien global.

RÉFÉRENCES :

1. PNDS Hypophosphatasie. Juillet 2021.
2. Debiais F. L'hypophosphatasie. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2019;86(1):31-39.
3. Association Hypophosphatasie Europe <https://hypophosphatasie-europe.org/>
4. Dahir KM, Nunes ME. Hypophosphatasia. *GeneReviews*. 2007 Nov 20.
5. Kishnani PS, et al. Disease burden by ALPL variant number in patients with non-life-threatening hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *J Med Genet*. 2025 Mar 20;62(4):249-257.
6. Seefried L, et al. Whole genome sequencing in adults with clinical hallmarks of hypophosphatasia negative for ALPL variants. *Mol Biol Rep*. 2024 Sep 14;51(1):984.
7. The Soft Bones Foundation. Ocular effects of hypophosphatasia <https://softbones.org/ocular-effects-of-hypophosphatasia-2/>
8. PNDS Ostéogénèse imparfaite. Février 2017.
9. Filière TETECOUCO. Maladies rares orales et dentaires - <https://www.tete-cou.fr/pathologies/maladies-rares-oraux-et-dentaires>

ACTUALITÉS HPP

- 20 & 21 juin 2025 : 53^{èmes} journées internationales de la Société Française d'Odontologie Pédiatrique (SFOP) à Lille.
- du 25 au 27 juin 2025 : 14^{èmes} rencontres de la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique (SFEDP) à Bordeaux.
- 14 novembre 2025 : Journée nationale de la filière OSCAR à Paris.

Pour plus d'informations sur RARE à l'écoute, société d'édition numérique

Contact : Virginie DRUENNE,
ambassadrice de RARE à l'écoute
E-mail: virginie@rarealecoute.com
Tél.: 06 22 09 49 19



 **Prix Bronze**
dans la catégorie
«Parcours Patient»
lors de la 35^{ème} Nuit
des Caducées 2025



HORIZON HPP N°2
Bientôt disponible sur
RARE à l'écoute