

Hypophosphatasie

INTRODUCTION À LA MALADIE

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie génétique autosomique rare, avec des formes allant de périnatales létales à des formes adultes touchant principalement les dents. Elle peut être récessive (détection précoce) ou dominante (forme plus modérée et tardive). Causée par des variants pathogènes du gène *ALPL* (chromosome 1), elle entraîne une déficience en phosphatase alcaline non tissu-spécifique (TNSALP). Selon l'âge de découverte, elle se manifeste par des signes respiratoires, neuro-musculaires, des déformations squelettiques et crâniennes, des troubles digestifs et pondéraux, une hypercalcémie, une hyperphosphorémie et une perte précoce des dents lactéales.



SUIVI DENTAIRE

(service d'odontologie d'un centre de référence)

FRÉQUENCES		EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Pédiatrie	Adulte	
Selon la sévérité de l'atteinte bucco-dentaire <i>Si enzymothérapie : tous les 6 mois</i>	Selon les besoins <i>Si enzymothérapie : tous les 6 mois</i>	• Bilan bucco-dentaire initial nécessaire avant traitement++ • Discuter collégialement de la meilleure prise en charge/suivi • Radiographies rétro-alvéolaires, rétro-coronaires ou panoramiques si besoin • Orthodontie, implants dentaires (cicatrisation osseuse++): une fois l'enzymothérapie débutée

SUIVI MÉDICAL : référent coordinateur des soins

(endocrinologue, généticien clinicien, rhumatologue, pédiatre)

FRÉQUENCES			EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Pédiatrie	Transition (16-18ans)	Adulte	
Tous les 6-12 mois <i>Si enzymothérapie : tous les 3 mois</i>	Entre 15 et 18 ans	<i>Si enzymothérapie : M6, M12, puis tous les ans</i>	• Étude du gène <i>ALPL</i>, enquête familiale, conseil génétique • Examen clinique : déformations, confort, douleurs, fractures, signes articulaires, mensurations (poids, taille, taille assise, périmètre thoracique), PC (périmètre crânien), orolité, reflux, tonus, développement psychomoteur • Fréquence cardiaque et respiratoire • Coordination avec acteurs de la prise en charge pluridisciplinaire • Lien avec médecin traitant et école ou établissements spécifiques • Mesures de prévention, adaptations thérapeutiques • Supplémentations alimentaires (en fonction des situations)
M1, M3, M6, M12, puis selon les besoins, au minimum tous les 6 mois <i>Si enzymothérapie : tous les 6 mois, puis tous les ans</i>	S2, M3, M6, M12, puis tous les 2 ans <i>Si enzymothérapie : M3 puis tous les ans</i>	S2, M3, M6, M12, puis tous les 2 ans <i>Si enzymothérapie : tous les ans et si impression de dégradation clinique</i>	• Fréquence cardiaque, calcémie, phosphate, PTH, 25OH-D, PAL, NFS, ionogramme, créatinine • Bilan hépatique • Fonction rénale : créatinine, calciurie, phosphaturie
Au diagnostic puis selon la clinique <i>Si enzymothérapie : au diagnostic et si impression de dégradation clinique</i>			• PLP sanguin, Phospho-éthanolamine urinaire • PPI sanguin, Phospho-éthanolamine urinaire • <i>Si enzymothérapie : Ac anti-asfotase alfa (IgG)</i>
Tous les 1-3 ans selon évolutivité			• Échographie rénale et cardiaque • Si enzymothérapie : FO et OCT ; PSG, EFR

LES BONS GESTES À AVOIR

- **Surveiller l'observance et l'efficacité du traitement**, prévenir les effets indésirables
L'indication de l'enzymothérapie substitutive par l'asfotase alpha (STRENSIQ®) doit être prescrite par un centre de référence maladies rares CaP ou MOC
- **Organiser un parcours de suivi adapté à la forme clinique** : planifier les consultations de surveillance, les examens complémentaires et proposer un accompagnement par éducation thérapeutique
- **Organiser la transition enfant-adulte** dès 16-18 ans
- **Recommander une activité physique régulière** (sports de contact déconseillés++) et surveiller l'apparition d'une surcharge pondérale
- **Proposer un support social et un accompagnement psychologique** de l'enfant et sa famille

INCONTOURNABLES À SURVEILLER

- Hypotrophie, vomissements, fatigabilité, hypotonie
- Douleurs, déformations (membres, thorax, crâne), PC
- Perte précoce des dents, atteinte de l'émail dentaire
- (Pseudo)fractures, délai de consolidation, croissance insuffisante
- Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, néphrocalcinose
- Bronchites répétées

⚠ Examens paracliniques à discuter au cas par cas

- Fond d'œil et OCT
- PSG (polysomnographie) si malformation charnière associée
- IRM médullaire avec charnière ou corps entier
- Échographie cardiaque (en systématique si enzymothérapie)
- Scintigraphie osseuse chez l'adulte

SUIVI ORTHOPÉDIQUE (chirurgien-orthopédique/orthoprothésiste)

FRÉQUENCES		EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Pédiatrie	Adulte	
À partir de 5 ans, tous les 1-3 ans Si enzymothérapie : à partir de 5 ans 1) Formes infantiles : tous les 6 à 12 mois pendant 2 ans, puis tous les ans 2) Formes juvéniles : tous les ans	À 18 ans, puis selon évolutivité symptomatologie clinique Tous les 2-3 ans si fragilité osseuse	Radiographie (EOS++, après 5 ans) : • Bilan osseux (bassin F, mains et poignets, membres inférieurs F, rachis F et P) • IRM charnière et rachis • Rechercher enthésopathie calcifiante et ossification ectopique chondrocalcinose (clichés centrés si besoin) : épaules, genoux, mains poignets chez l'adulte Si enzymothérapie 1) Poignets et genoux tous les ans 2) Membres inférieurs (debout en charge quand marche acquise), bassin, et rachis dorso-lombaire debout en charge
Tous les ans (+ référent médical)	Tous les 2-3 ans si fragilité osseuse	• Statique du dos et des membres • Tonus axial et périphérique, RÔT • Hyperlaxité, mobilités articulaires

SUIVI RHUMATOLOGIQUE (rhumatologue)

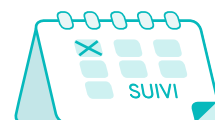
FRÉQUENCES	EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
<i>Souvent médecin référent et coordinateur à l'âge adulte</i> Tous les 4 mois à 2 ans, selon la sévérité Si enzymothérapie : tous les 4-6 mois	• Évaluation de la douleur, articulations, rachis, taille • Consolidation des fractures (si fractures/fissures) • Épisodes d'arthrite • Questionnaires qualité de vie et douleur (BPI-SF et SF 36)
Tous les 2-3 ans	• Densitométrie osseuse (DMO) par DEXA

SUIVI DE MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION (médecin MPR/rééducateur fonctionnel)

FRÉQUENCES	EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Selon les besoins Si enzymothérapie : M3, M6, M12, puis tous les ans	• Motricité • Testing musculaire

SUIVI DE LA DOULEUR (algologue)

FRÉQUENCES	EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
À adapter de façon individuelle, au minimum lors des bilans multidisciplinaires Si enzymothérapie : à chaque visite médicale	• Calendrier et scores confort-douleur • Questionnaires qualité de vie (CHAQ, HAQ et PEDSQL)



COMPLICATIONS POSSIBLES



- **Musculo-squelettiques** : retard de croissance, fractures++, douleurs diffuses, faiblesse musculaire, troubles de la sciatique du dos, des membres
- **Bucco-dentaires** : pertes de dents, parodontite, défaut de l'émail, polycaries
- **Cardio-pulmonaire** : insuffisance respiratoire, hypoplasie pulmonaire
- **Neurologiques** : malaises/convulsions, hypotonie, craniosténose

⚠ Ne pas oublier les complications méconnues

- Stries angioïdes de la rétine, malformation de Chiari
- Dysoralité de l'enfant, parodontopathies
- Ossifications des enthèses, chondrocalcinose, néphrocalcinose

SUIVI PNEUMO-ORL (pneumologue/ORL)

FRÉQUENCES		EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Pédiatrie	Adulte	
<i>Si enzymothérapie : avant l'entrée à l'école, puis à 6 ans, 10 ans, 15 ans</i>	Selon les besoins	• Patients trachéotomisés • EFR, PSG (en fonction de l'état clinique)

SUIVI NEUROLOGIQUE (neuropédiatre/neurochirurgien)

FRÉQUENCES		EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Pédiatrie	Adulte	
M6, puis selon la surveillance <i>Si enzymothérapie : M6, puis selon l'éventuelle déformation du crâne</i>	Tous les 2-3 ans	• Clinique : croissance du crâne, périmètre crânien, signes évocateurs d'HTIC même à bas bruit • Scanner cérébral : craniosténose • FO : rechercher signe d'HTIC si déformation clinique du crâne puis en post-opératoire • Échographie des sutures (limiter irradiation) • Surveillance d'une craniosténose opérée (selon le FO)
Tous les 12-24 mois jusqu'à 4 ans, puis tous les 2-5 ans <i>Si enzymothérapie : tous les 12-24 mois, jusqu'à stabilisation clinique et imagerie (au moins 10 ans)</i>	Tous les 2-5 ans	• IRM cérébrale avec charnière crano cervicale (Chiari) (⚠ Ne pas oublier la base du crâne)
<i>Si enzymothérapie : dans les suites d'une fracture à J0, M6, 1 an</i>		

SUIVI OPHTALMIQUE (ophtalmologue)

FRÉQUENCES		EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET SUIVI
Pédiatrie	Adulte	
Tous les ans au minimum (pendant 3-4 ans) puis selon l'évolution clinique	Tous les ans 2-3 ans, selon bilan initial	• Examen régulier du FO : rechercher un œdème papillaire si craniosténose (même en l'absence de plainte) → éviter le risque de séquelles ophtalmologiques si retard diagnostic • Examen avec lampe à fente (stries angioïdes sur la rétine, dépôts calciques sur la conjonctive) • OCT
<i>Si enzymothérapie : tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis selon la clinique tous les 6 à 12 mois au minimum</i>		

PND S HYPOPHOSPHATASIE

Suivre les recommandations page 30



RÉFÉRENCES

1. Hypophosphatasia: the patient's and patient's family's point of view Archives de Pédiatrie S. Ursprung Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5561-5565.
2. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Michigami et al Clinical Pediatric Endocrinology.
3. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, Kishani et al Molecular Genetics and Metabolism 122 (2017) 4-17.

ABRÉVIATIONS

ALPL : Phosphatase alcaline, biominéralisation associée
EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire
FO : Fond d'œil
HTIC : Hypertension intracrânienne
OCT : Tomographie à cohérence optique
PAL : Phosphatase alcaline

PC : Périmètre crânien
PLP : Pyridoxal 5'-phosphate plasmatique
PPi : Pyrophosphate inorganique plasmatique
PSG : Polysomnographie
PTH : Parathormone
ROT : Réflexe ostéo-tendineux
TNSALP : Enzyme phosphatase alcaline non tissu-spécifique