



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) HYPOPHOSPHATASIE

Texte du PNDS

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

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

Juillet 2021

INDEX

LISTE DES ABREVIATIONS	5
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	6
1 - INTRODUCTION	8
2 - OBJECTIFS DU PNDS	9
3 - DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	10
3.1 - Objectifs	10
3.2 - Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 - Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic	11
3.3.1 - Manifestations cliniques (Annexe 1, Tableau 1)	11
3.3.1.1 - Période prénatale	11
3.3.1.2 - À la naissance	12
3.3.1.3 - Nourrisson et enfant	12
3.3.1.4 - Adolescent	13
3.3.1.5 - Adulte	13
3.3.1.6 - L'odonto-hypophosphatasie	14
3.3.1 - Imagerie	14
Radiographies (Annexe 2)	14
3.3.2 - Sur le plan dentaire (Annexe 3)	16
3.3.3 - Signes biologiques	16
3.3.3.1 - Le taux bas (voire indosable) des PAL sériques est le signe cardinal, quasi-spécifique d'HPP.	16
3.3.3.2 - Hypercalcémie/hypercalciurie, hyperphosphatémie	18
3.3.3.3 - Augmentation des substrats des PAL	18
3.3.4 - Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	18
3.3.4.1 - Diagnostic génétique	18
3.3.5 - Diagnostics différentiels	19
3.3.5.1 - Diagnostic différentiel bucco-dentaire	19
3.3.5.2 - Diagnostic différentiel biologique	20
3.3.5.3 - Diagnostics différentiels osseux / rhumatologiques (radiologiques et cliniques)	20
3.3.6 - Annonce du diagnostic et information du patient et à sa famille	21
3.3.6.1 - Conseil génétique et anténatal	21
4 - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	22
4.1 - Objectifs	22
4.2 - Professionnels impliqués	22
4.3 - Modalités pratiques du traitement	23
4.3.1 - Prise en charge globale des formes infantiles précoces	23
- L'atteinte pulmonaire	23
- Les manifestations neurologiques	23

- Le traitement de l'hypercalcémie	24
- Les difficultés alimentaires	24
- Le déficit statural	24
- La prise en charge des fractures	24
- Le suivi des acquisitions motrices et neuropsychologiques	24
- La prise en charge de la fatigabilité, et des douleurs chroniques musculaires et ostéo-articulaires	25
- L'accompagnement psychologique de l'enfant et les parents	26
- L'inclusion scolaire	26
- Les déformations osseuses	26
- Les manifestations dentaires	27
4.3.2 - Spécificité de la prise en charge adulte	27
4.4 - Traitement spécifique : Enzymothérapie recombinante spécifique : Strensiq®	27
4.4.1. Indications	28
4.4.1.1 - Indications en pédiatrie	28
4.4.1.2 - Indications chez l'adulte	28
4.4.2 - Modalités pratiques	28
4.4.3 - Objectifs du traitement	29
4.4.4 - Effets secondaires du traitement	29
4.4.5 - La surveillance sous traitement par Strensiq® est fondamentale	29
4.4.6 - Registres	29
5 - SUIVI	30
5.1 - Objectifs	30
5.2 - Professionnels impliqués	30
5.3 - Rythme et contenu des consultations : cf. calendrier OSCAR	31
5.3.1 Prise en charge en pédiatrie	32
5.3.2 Consultation de transition vers 17-18 ans	33
5.3.3 Prise en charge adulte	34
5.3.4 Le suivi dentaire	34
5.4 - Rythme et contenu des examens biologiques et paracliniques	36
5.4.1. En pédiatrie (patients non traités par enzymothérapie)	36
5.4.2. Chez l'adulte (patients non traités par enzymothérapie)	37
5.5 - Cas particulier des patients sous Strensiq®	38
5.6 - Suivi social et scolaire : PAI, ALD, MDPH	40
5.6.1 - Projet d'Accueil Individualisé (PAI)	40
5.6.2. Prise en charge ALD	40
5.6.3. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)	41
6 - ASSOCIATION DE PATIENTS	41
ANNEXE 1 - FORMES CLINIQUES D'HPP EN FONCTION DE L'AGE D'APPARITION, MANIFESTATIONS CLINIQUES PRINCIPALES ET PRONOSTIC	43
ANNEXE 2 - ICONOGRAPHIES DES MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES DE L'HPP	45
ANNEXE 3 - ICONOGRAPHIE DES MANIFESTATIONS DENTAIRES DE L'HPP	46

	46
ANNEXE 4 - LISTE DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU PNDS	47
ANNEXE 5 - COORDONNEES DES CENTRES EXPERTS ET DE LA FILIERE DE SANTE MALADIES RARES OSCAR	48
ANNEXE 6 - ARGUMENTAIRE	51

Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
ALD	Affection Longue Durée
ALPL	Alkaline Phosphatase Live Type
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CAMPS	Centres d'Action Médico-Sociale Précoce
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CRMR CaP	Centre de Référence Maladies Rares du métabolisme du calcium et du phosphate
CRMR MOC	Centre de Référence Maladies Rares de Maladies Osseuses Constitutionnelles
EAPA	Enseignant Activité Physique et Adaptée
EEG	Electro-encéphalogramme
ERT	Enzymothérapie Recombinante spécifique
Filière OSCAR	Réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
FO	Fond d'œil
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HPP	Hypophosphatasie
HTIC	Hypertension intra-crânienne
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAF	Lampe à fente
MDPH	Maison Département des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
OCMR	Ostéomyélite Chronique Multifocale Récurrente
OI	Ostéogénèse Imparfait
O-RARES	Centre de référence des maladies rares orales et dentaires
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatase Alcaline Sérique

Synthèse à destination du médecin traitant

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie génétique rare (1/300 000 pour les formes sévères, 1/100 000 pour les formes modérées, valeurs possiblement sous-estimées en raison de l'absence de diagnostic dans les formes modérées de la maladie). Elle affecte principalement la minéralisation osseuse et dentaire. Elle est 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.

Le déficit ou l'absence d'activité de cette enzyme est responsable d'une anomalie de minéralisation de la plaque de croissance (rachitisme, uniquement présent chez l'enfant), de l'os (ostéomalacie) et des dents. De plus, le déficit de TNSALP conduit à un déficit en vitamine B6 (pyridoxine) et une accumulation pathologique de substrats des phosphatases alcalines qui peuvent être responsables de signes extra-osseux notamment neurologiques (convulsions sensibles à la pyridoxine) et musculo-articulaires (arthropathie microcristalline, fatigabilité/hypotonie musculaire).

La maladie est très hétérogène dans sa présentation, sa sévérité et son évolution. La sévérité des symptômes est corrélée au mode de transmission et au type de la variation génétique déterminant l'activité TNSALP résiduelle. Ainsi, il existe tout un continuum entre des formes périnatales létales jusqu'à des formes à expression uniquement dentaire. Historiquement, on distingue six formes cliniques en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. La distinction absolue entre ces différentes formes est cependant à présent moins formelle. Schématiquement, plus les symptômes apparaissent tôt dans la vie, plus la maladie est sévère.

Lorsque la révélation est périnatale, les patients présentent une insuffisance de minéralisation de l'ensemble du squelette qui peut apparaître in utero avec une insuffisance respiratoire néonatale, une hypercalcémie/hypercalciurie/hyperphosphorémie à PTH freinée, une néphrocalcinose, une hypotonie et des convulsions.

Les nourrissons peuvent présenter des signes à type de déficit staturo-pondéral, une hypotonie, des difficultés alimentaires, des déformations osseuses (pectus anormal, cyphoscoliose, craniosténose, genu varum), des infections broncho-pulmonaires, une hypercalcémie/hypercalciurie à l'origine de néphrocalcinose.

Les enfants peuvent présenter une chute prématurée des dents temporaires, plus rarement des anomalies de la dentine ou de l'émail des dents, une hypotrophie et/ou déficit statural, une démarche dandinante, des fractures métaphyso-diaphysaires non traumatiques avec retard de consolidation, des anomalies métaphysaires, une hypominéralisation osseuse et une fatigabilité musculaire.

Il existe également une forme régressive, dite « périnatale bénigne », dont les signes squelettiques détectés pendant la grossesse, s'améliorent à partir du 3^{ème} trimestre et/ou pendant les premières années de vie.

Chez les adultes (formes détectées à l'âge adulte et formes pédiatriques devenues adultes), les deux symptômes dominants sont les fractures par ostéomalacie et les atteintes articulaires par pathologie microcristalline (chondrocalcinose). Les fractures caractéristiques sont celles des métatarses, répétées avec retard de consolidation et pseudarthrose, les fractures de la diaphyse fémorale et de la corticale externe de la région sous trochantérienne. Il existe aussi d'autres complications musculo-squelettiques : douleurs diffuses, calcifications périarticulaires, enthésopathies/ossifications et faiblesse musculaire proximale. Les patients

présentent parfois aussi des mobilités dentaires augmentées qui peuvent aboutir à une perte précoce des dents définitives, et des troubles de l'émail et de la dentine.

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).

Le diagnostic biologique de l'HPP repose sur le dosage de l'enzyme TNSALP dans le sérum. L'activité de cette enzyme est abaissée chez ces patients, et cela d'autant plus que la forme clinique est sévère. L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de l'âge du patient, ainsi que du contexte (puberté, grossesse, certains médicaments, fractures récentes, infection virale).

Le diagnostic moléculaire associé à un conseil génétique permet de proposer un diagnostic prénatal aux couples ayant déjà un enfant atteint, et de dépister les porteurs hétérozygotes de la mutation chez les apparentés, qui peuvent ne présenter que des signes cliniques frustes, passés inaperçus.

Il existe depuis quelques années (commercialisation en 2018) une **enzymothérapie substitutive spécifique** (Asfotase alfa – Strensiq®), qui a révolutionné la prise en charge et l'évolution des formes sévères d'HPP. Cette nouvelle thérapeutique accompagne dorénavant la prise en charge symptomatique classique de l'HPP (antalgiques, prises en charge dentaire, orthopédique et rhumatologique), dans un parcours aujourd'hui mieux défini et adapté au stade évolutif et aux complications intercurrentes. Les indications de l'Asfotase alfa sont prédéfinies et sa prescription initiale réservée aux Centres de la filière OSCAR impliqués dans cette pathologie.

La participation aux **registres** existants (Phénodent et Alexion 501) est fortement conseillée chez les patients traités par Strensiq® afin de mieux évaluer la tolérance et le bénéfice de ce traitement à long terme.

Contacts utiles

Coordonnées des centres de référence et de compétences

<https://www.filiere-oscar.fr/>

Orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=436

Association de patients: Hypophosphatasie Europe

Mail : contact@hypophosphatasie.com Site internet: www.hypophosphatasie.com

Page Facebook : www.facebook.com/Hypophosphatasie-Europe-674308855928766/

1 - Introduction

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie génétique rare (1/300 000 pour les formes sévères, 1/100 000 pour les formes modérées, valeurs possiblement sous-estimées en raison de l'absence de diagnostic dans les formes modérées de la maladie). Elle affecte principalement la minéralisation osseuse et dentaire. Elle est causée par des variants pathogènes mutations du gène *ALPL* codant l'enzyme phosphatase alcaline non tissu-spécifique (TNSALP), gène localisé sur le bras court du chromosome 1.

Le déficit ou l'absence d'activité de cette enzyme est responsable d'une anomalie de minéralisation de la plaque de croissance (rachitisme, uniquement présent chez l'enfant), de l'os (ostéomalacie) et des dents. De plus, le déficit de TNSALP conduit à un déficit en vitamine B6 (pyridoxine) et une accumulation pathologique de substrats des phosphatases alcalines qui peuvent être responsables de signes extra-osseux notamment neurologiques (convulsions sensibles à la pyridoxine) et musculo-articulaires (arthropathie microcristalline, fatigabilité/hypotonie musculaire). La maladie est très hétérogène dans sa présentation, sa sévérité et son évolution. La sévérité des symptômes est corrélée au mode de transmission et au type de la variation génétique déterminant l'activité TNSALP résiduelle. Ainsi, il existe tout un continuum entre des formes périnatales létales jusqu'à des formes à expression uniquement dentaire. Historiquement, on distingue six formes cliniques en fonction de l'âge d'apparition des symptômes (Annexe 1). La distinction absolue entre ces différentes formes est cependant à présent moins formelle. Schématiquement, plus les symptômes apparaissent tôt dans la vie, plus la maladie est sévère.

Lorsque la révélation est périnatale, les patients présentent une insuffisance de minéralisation de l'ensemble du squelette qui peut apparaître in utero avec une insuffisance respiratoire néonatale, une hypercalcémie/hypercalciurie/hyperphosphorémie à PTH freinée, une néphrocalcinose, une hypotonie et des convulsions.

Les nourrissons peuvent présenter des signes à type de déficit staturo-pondéral, une hypotonie, des difficultés alimentaires, des déformations osseuses (pectus anormal, cyphoscoliose, craniosténose, genu varum), des infections broncho-pulmonaires, une hypercalcémie/hypercalciurie à l'origine de néphrocalcinose.

Les enfants peuvent présenter une chute prématurée des dents temporaires, plus rarement des anomalies de la dentine ou de l'émail des dents, une hypotrophie et/ou déficit statural, une démarche dandinante, des fractures métaphyso-diaphysaires non traumatiques avec retard de consolidation, des anomalies métaphysaires, une hypominéralisation osseuse et une fatigabilité musculaire.

Il existe également une forme régressive, dite « périnatale bénigne », dont les signes squelettiques détectés pendant la grossesse, s'améliorent à partir du 3^{ème} trimestre et/ou pendant les premières années de vie.

Chez les adultes (formes détectées à l'âge adulte et formes pédiatriques devenues adultes), les deux symptômes dominants sont les fractures par ostéomalacie et les atteintes articulaires par pathologie microcristalline (chondrocalcinose). Les fractures caractéristiques sont celles des métatarses, répétées avec retard de consolidation et pseudarthrose, les fractures de la diaphyse fémorale et de la corticale externe de la région sous trochantérienne. Il existe aussi d'autres complications musculo-squelettiques : douleurs diffuses, calcifications périarticulaires, enthésopathies/ossifications ectopiques, et faiblesse musculaire proximale. Les patients présentent parfois aussi des mobilités dentaires augmentées qui peuvent aboutir à une perte précoce des dents définitives, et des troubles de l'émail et de la dentine.

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).

Le diagnostic biologique de l'HPP repose sur le dosage de l'enzyme TNSALP dans le sérum. L'activité de cette enzyme est abaissée chez ces patients, et cela d'autant plus que la forme clinique est sévère. L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de l'âge du patient, ainsi que du contexte (puberté, grossesse, certains médicaments, fractures récentes, infection virale).

Le diagnostic moléculaire associé à un conseil génétique permet de proposer un diagnostic prénatal aux couples ayant déjà un enfant atteint, et de dépister les porteurs hétérozygotes de la mutation chez les apparentés, qui peuvent ne présenter que des signes cliniques frustes, passés inaperçus.

Il existe depuis quelques années (commercialisation en 2018) une **enzymothérapie substitutive spécifique** (Asfotase alfa – Strensiq®), qui a révolutionné la prise en charge et l'évolution des formes sévères d'HPP. Cette nouvelle thérapeutique accompagne dorénavant la prise en charge symptomatique classique de l'HPP (antalgiques, prises en charge dentaire, orthopédique et rhumatologique), dans un parcours aujourd'hui mieux défini et adapté au stade évolutif et aux complications intercurrentes. Les indications de l'Asfotase alfa sont prédéfinies et sa prescription initiale réservée aux Centres de la filière OSCAR impliqués dans cette pathologie.

La participation aux **registres** existants (Phénodent et Alexion 501) est fortement conseillée chez les patients traités par Strensiq® afin de mieux évaluer la tolérance et le bénéfice de ce traitement à long terme.

2 - Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'hypophosphatasie (HPP). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'HPP.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

3 - Diagnostic et évaluation initiale

3.1 - Objectifs

- Évoquer l'hypophosphatasie devant certains symptômes
- Confirmer le diagnostic d'hypophosphatasie : diagnostic positif et élimination des diagnostics différentiels
- Rechercher les complications de l'hypophosphatasie
- Rechercher les autres atteintes d'organes pouvant s'associer à l'hypophosphatasie
- Proposer une prise de contact avec l'association de patients : Hypophosphatasie Europe

3.2 - Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La suspicion diagnostique peut être faite par les obstétriciens, les généticiens cliniciens, les pédiatres et/ou les médecins urgentistes et/ou les spécialistes (et/ou les médecins généralistes) confrontés à un symptôme associé voire une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin spécialiste du centre de référence et/ou le centre de compétence, en concertation avec les spécialistes d'organes et le médecin traitant.

A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un endocrinologue pédiatre, un généticien clinicien ou un rhumatologue pédiatre, alors qu'à l'âge adulte ce sera plus volontiers une centralisation par un rhumatologue et/ou un médecin MPR.

- Les autres médecins impliqués sont :
 - Médecin généraliste traitant
 - Néonatalogistes
 - Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice
 - Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues, etc.)
 - Chirurgiens orthopédistes et neurochirurgiens
 - Médecins de la douleur
 - Biologistes, biochimistes
 - Généticiens cliniciens et moléculaires
 - Néphrologues et pédiatres néphrologues
 - Chirurgiens-Dentistes, spécialisés en odontologie pédiatriques, orthopédie dento-faciale, médecine bucco-dentaire, chirurgie....
 - ORL, pneumologues
 - Ophtalmologues
- Paramédicaux impliqués
 - Infirmiers (ères)
 - Conseillers en génétique
 - Diététiciens
 - Psychologues
 - Kinésithérapeutes
 - Orthophonistes
 - Ergothérapeutes

- Orthoprothésistes et prothésistes dentaires
- Psychomotriciens

A ce jour, la prise en charge en ostéopathie n'a pas bénéficié d'évaluation suffisante pour apprécier son bénéfice chez les enfants et les adultes HPP.

3.3 - Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

La maladie est très hétérogène dans sa présentation, sa sévérité et son évolution. Ainsi, il existe un continuum entre des formes périnatales létales jusqu'aux formes à expression uniquement dentaire.

3.3.1 - Manifestations cliniques (Annexe 1, Tableau 1)

3.3.1.1 - Période prénatale

Avant la naissance, l'HPP peut être évoquée en imagerie fœtale (échographie, scanner 3D basse dose avec reconstruction osseuse) devant des os longs courts associés à un défaut global de minéralisation, des côtes grêles, et parfois l'absence de visualisation de certaines pièces osseuses (crâne, côtes, vertèbres, pubis). L'hypominéralisation du crâne donne une trop belle imagerie échographique des structures cérébrales tandis que l'hypominéralisation des os longs donne une visualisation anormale des corticales à la fois superficielles et profondes. Des irrégularités et spicules métaphysaires peuvent aussi être détectées par ces imageries. Il peut y avoir aussi des os longs raccourcis, avec incurvation fémorale, dont le principal diagnostic différentiel est l'ostéogénèse imparfaite (OI). Les fractures anténatales sont rares. La présence de spicules métaphysaires ou diaphysaires est assez évocatrice, en particulier aux coudes et aux genoux, mais rarement observée. On décrit également une augmentation de la clarté nucale entre 12 et 14 SA. Il existe alors souvent un hydramnios.

Certaines formes sont détectées dès le 1^{er} trimestre et sont associées à un pronostic très sévère, potentiellement léthal.

Les formes découvertes à l'échographie du 2^{ème} trimestre de grossesse sont d'évolution variable, et la question du pronostic est souvent difficile à répondre, d'autant plus qu'il existe également une présentation dite « périnatale bénigne » caractérisée par des symptômes osseux découverts en période prénatale (déformations osseuses, déficit de croissance fœtale, faible minéralisation) mais d'évolution favorable à partir du troisième trimestre de la grossesse et après la naissance.

Un scanner osseux tridimensionnel basse dose peut être envisagé à partir de 28-30 SA pour aider au diagnostic et au pronostic dans les formes où la poursuite de la grossesse est discutée. Le diagnostic moléculaire est possible pendant la grossesse car il est réalisé rapidement dans certains laboratoires de génétique moléculaire. Il permet de confirmer le cadre diagnostique et peut parfois, combiné à l'imagerie prénatale, aider à préciser ce pronostic lorsqu'il met en évidence des mutations bi-alléliques associée à une forme sévère, mais la variabilité intrafamiliale a été démontrée incitant néanmoins à une grande prudence.

Une consultation en génétique, dans le réseau expert OSCAR, est conseillée pour discuter des

diagnostics différentiels, essayer d'appréhender au mieux le pronostic, organiser la prise en charge périnatale (accompagnement des formes sévères, discussion du mode d'accouchement et des prises en charge spécifiques), expliquer les études moléculaires et le conseil génétique familial associé. L'accompagnement psychologique du couple est d'autant plus important qu'il existe souvent beaucoup d'incertitudes et de choix difficiles dont les réponses sont très situations-dépendantes. Ces consultations, avec prudence, intègrent actuellement la possibilité de traitement par Strensiq®.

3.3.1.2 - À la naissance

- **Les premiers signes peuvent combiner**

- Des signes respiratoires : détresse respiratoire d'emblée, possiblement multifactorielle : hypoplasie pulmonaire, « poumon rachitique » (côtes grêles) et hypotonie ; conduisant à la nécessité d'une ventilation mécanique qui s'avère parfois compliquée. Le cri est possiblement haut perché, lié à l'hypotonie laryngée. L'insuffisance respiratoire peut être décalée de quelques heures ou quelques jours, ou simplement se manifester par des apnées périodiques accompagnées parfois de cyanose et de bradycardie, ou une polypnée superficielle persistante inexplicée et sans contexte infectieux.

- Des signes neurologiques : malaises ou convulsions néonatales et/ou une hypotonie. Ces crises convulsives résistent aux traitements anti-épileptiques habituels mais cèdent sous pyridoxine. Les convulsions peuvent être infra-cliniques et décelables uniquement à l'EEG ; hypotonie, avec hypomobilité des membres et un thorax quasi immobile.

- Des signes osseux : incurvation des membres, crâne mou à la palpation ; déformation thoracique apparaissant dans les premières semaines ou mois ; fractures et syndrome douloureux.

- Une présentation biologique qui reflète le défaut de minéralisation (lié à l'incompétence du tissu osseux à fixer le phosphore et donc également le calcium) hypercalcémie/hypercalciurie, hyperphosphorémie, PTH freinée. L'hypercalcémie avec hypercalciurie peut par elle-même participer aux difficultés d'alimentation/trouble de l'appétit, des vomissements, une constipation, une déshydratation, une hypotonie, et aboutir précocement à une néphrocalcinose.

- Le poids et la taille de naissance sont généralement normaux ou très modérément diminués dans les formes non périnatales.

3.3.1.3 - Nourrisson et enfant

La présentation clinique est moins sévère notamment sur le plan respiratoire. Les premiers symptômes peuvent être des difficultés d'alimentation (troubles de l'oralité, petit appétit), une hypotonie axiale et périphérique, des infections ORL et bronchiques répétées, un syndrome douloureux (ostéo-articulaires, des myalgies), une mauvaise croissance staturo-pondérale, et/ou encore un retard des acquisitions motrices. Les signes musculo-squelettiques peuvent être le point d'appel avec des métaphyses élargies, des incurvations des membres (fémurs, tibias), un creux sternal, une fontanelle antérieure large, une hyperlaxité, et une fatigabilité musculaire. Des fractures pathologiques peuvent également s'observer.

Il peut exister une déformation du crâne secondaire à une craniosténose apparaissant la première année de vie et pouvant également se compliquer d'HTIC.

La néphrocalcinose peut aussi être précoce et présente dès la période néonatale.

La perte précoce des dents temporaires entre 2 et 4 ans (et parfois avant) en dehors d'un contexte traumatique, avec une racine intacte non rhizalisée (la rhizalyse est la destruction physiologique ou pathologique de la racine d'une dent) est un signe d'appel de la maladie.

La mobilité dentaire précède l'exfoliation de la ou des dents, le plus souvent sans inflammation gingivale ou douleurs associées. Les incisives temporaires sont les dents les plus atteintes et le nombre et le type de dents temporaires perdues sont proportionnels à la sévérité de la maladie. Une radiographie rétroalvéolaire montre une perte osseuse alvéolaire horizontale, localisée ou généralisée, ainsi que des chambres pulpaire élargies.

D'autres manifestations de l'HPP sont possibles chez l'enfant, mais sont beaucoup moins spécifiques : défaut d'éruption dentaire, anomalies de structure ou de forme de l'émail, polycaries. La perte précoce des dents permanentes est également possible chez l'enfant et l'adolescent.

Des antécédents de perte précoce de dents ou de « mauvaises dents » sont à rechercher chez les apparentés.

Craniosténose : au niveau crânien, l'hypophosphatasie (HPP) peut entraîner dans ses formes infantiles de façon fréquente la fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes entraînant une disproportion cranio-encéphalique. Les principales atteintes associées à l'HPP sont la perte isolée de la suture sagittale (scaphocéphalie) ou associée aux sutures coronales (oxycéphalie), voire aussi aux lambdoïdes (pansynostose). Le bilan ophtalmologique avec fond d'œil permet d'évaluer le retentissement par la recherche de signes d'hypertension intracrânienne. Ces craniosténoses s'accompagnant de risques fonctionnels potentiellement graves, leur diagnostic doit être précoce et amener à une prise en charge en milieu spécialisé.

3.3.1.4 - Adolescent

Il n'y a pas de symptôme spécifique chez l'adolescent. Les signes peuvent être très variés, combinant potentiellement les signes des formes infantiles et des formes de l'adulte. On souligne la possibilité de retard de croissance, de troubles de la statique du dos et des membres inférieurs, de troubles digestifs, de fractures et de fatigue musculaire. Le tableau clinique et radiologique (IRM) peut mimer une ostéomyélite chronique multifocale récurrente (OCMR).

3.3.1.5 - Adulte

- Les fractures sont remarquables par leur localisation particulière (par l'ostéomalacie) et par leur lenteur à la consolidation avec possible pseudarthrose et/ou récurrence : fractures métatarsiennes, fractures de la diaphyse fémorale et de la corticale externe de la région sous trochantérienne.

- Il peut également survenir des atteintes articulaires microcristallines (chondrocalcinose articulaire radiologique et arthrites aiguës avec présence de micro-cristaux de pyrophosphate de calcium).
- Les autres symptômes et complications musculo-squelettiques décrits sont : douleurs diffuses, fatigabilité, et faiblesse musculaire proximale, enthésopathies et ossifications ectopiques. Dans ces formes avec ossification des enthèses, le tableau est parfois celui d'une spondylarthrite atypique, réfractaire aux AINS.
- Une densité osseuse basse, diagnostiquée à tort comme ostéoporose, peut également être un signe chez l'adulte.
- Des manifestations bucco-dentaires de l'HPP peuvent également être présentes chez l'adulte, mais leur spécificité est cependant moindre. La perte prématurée des dents peut concerner les dents permanentes, pouvant évoquer une parodontite, même si le parodonte est souvent peu ou pas inflammatoire et que la réponse au traitement parodontal est diminuée. Les dents permanentes peuvent présenter des défauts d'émail (stries, coloration) et de la dentine (hypominéralisation). Les échecs implantaires pourraient également être plus fréquents par rapport à la population générale.

3.3.1.6 - L'odonto-hypophosphatasie

L'odonto-HPP est une présentation clinique particulière, dont les manifestations sont limitées à l'atteinte dentaire. Dans cette forme, les patients peuvent présenter une perte prématurée de dents temporaires ou permanentes, de nombreuses caries ou des défauts de structure de l'émail et de la dentine, une atteinte gingivale avec parodontopathie chronique.

3.3.1 - Imagerie

Radiographies (Annexe 2)

Dans les **formes périnatales et infantiles sévères**, les manifestations radiologiques sont caractéristiques. On observe une radio-transparence anormale de l'ensemble du squelette par hypominéralisation globale, parfois irrégulièrement répartie et prédominant sur certaines pièces osseuses. Il peut y avoir absence complète de minéralisation des phalanges distales, des vertèbres cervicales, des pédicules et des os du pubis, contrastant avec des clavicules correctement minéralisées. Le défaut d'ossification vertébrale est souvent prédominant sur les arcs postérieurs. Les membres sont graciles et courts. Des épines osseuses ou « épines de Bowdler » peuvent être visualisées à la partie moyenne des diaphyses.

Les côtes sont fines et irrégulières. Le crâne est peu minéralisé avec un liseré péri-crânial très fin ou absent. Ce liseré est en général mieux conservé au niveau de l'os frontal et occipital. Il y a un retard ou une absence d'ossification de la voûte crânienne, avec fausse impression d'élargissement des sutures. Des os wormiens peuvent être retrouvés en quantité anormale (supérieure à 7). Une craniosténose peut apparaître dès la première année de vie, avec modification de la forme du crâne et apparition d'impressions digitiformes.

Il existe des atteintes métaphysaires sévères, mieux visibles dans les zones de croissance rapide (genoux et poignets) : les métaphyses sont élargies, floues et irrégulières, parfois spiculées.

Ces anomalies métaphysaires se retrouvent également dans les **formes infantiles et juvéniles**,

avec augmentation de hauteur des physes. Elles présentent une clarté centro-métaphysaire, parfois centro-épiphysaire, donnant un aspect de « tulipe » ou de « langue », qui correspond à un os non minéralisé, ostéomalacique. Le défaut de minéralisation peut s'étendre aux diaphyses adjacentes, donnant un aspect hétérogène (« patchy ») de la médullaire osseuse. Les noyaux épiphysaires apparaissent tardivement.

Les os longs peuvent être incurvés, siège de fractures, associés plus tard à une déformation en genu varum ou valgum. Le thorax est étroit, avec tuméfaction des jonctions chondrocostales « en rosaire » et des côtes fines faiblement minéralisées.

Dans les formes pédiatriques moins marquées, les signes radiologiques sont plus subtils. Sont évocatrices une minéralisation diminuée, une maturation retardée et des hyperclartés centro-métaphysaires précitées. Les métaphyses peuvent être discrètement élargies et peuvent apparaître des incurvations des os longs.

Les signes radiologiques des **formes adultes** sont précisés dans le chapitre clinique relatif.

Comme devant toute suspicion de maladie osseuse constitutionnelle, le **bilan osseux radiographique** nécessaire comprend des radiographies de l'avant-bras et de la main gauche de face (en supination), du bassin et du rachis lombaire de face et de profil et du genou gauche de face.

Dans le cadre du suivi, les clichés du corps entier de type **EOS®** sont très utiles et limitent l'irradiation.

Sur les radiographies dentaires, on peut observer une perte osseuse alvéolaire horizontale généralisée ou localisée, des chambres pulpaire larges, des calcifications intrapulpaires, une faible épaisseur d'émail, des dents incluses ou des caries.

L'échographie rénale sert à rechercher une néphrocalcinose, qui se traduit par une hyperéchogénicité de la médullaire par rapport au cortex rénal.

Le **scanner cérébral** est utile au dépistage de craniosténose et comprend des reconstructions osseuses afin d'évaluer la normalité ou non des sutures.

L'IRM cérébrale permet de rechercher une anomalie de la jonction cervico-occipitale à type de malformation de Chiari.

L'ostéodensitométrie peut montrer une diminution de la densité osseuse. Une valeur paradoxalement élevée de densité osseuse peut s'observer chez l'adulte".

Dans les formes où les signes cliniques sont peu spécifiques et douteux (exemple : douleurs osseuses et/ou musculaires chroniques) avec des radiographies peu ou pas contributives, **l'IRM corps entier** peut montrer un œdème osseux des métaphyses (hypersignal sur les séquences STIR, hyposignal sur les séquences pondérées T1). Elle est également utile au suivi sous traitement en centre spécialisé, montrant la modification du signal métaphysaire à type d'œdème au niveau de la moelle osseuse.

Enfin, chez l'adulte, la **scintigraphie osseuse** permet de cartographier les fissures et peut servir au suivi (extinction des foyers, par exemple au fémur).

Les examens radiologiques doivent être réalisés en application des normes de base en radioprotection selon la directive euratom 2013/59

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-018-4239-0>

3.3.2 - Sur le plan dentaire (Annexe 3)

Concernant l'atteinte bucco-dentaire chez l'enfant, la sévérité de la maladie est évaluée en prenant en compte principalement l'âge de la première perte dentaire, le nombre de dents perdues, et la présence de défauts structurels des dents visibles cliniquement et radiographiquement (chambres pulpaires volumineuses, émail et dentine de radio opacité réduite). Des pertes nombreuses et précoces (parfois avant même la fin de l'édification radiculaire) sont le plus souvent associées à une sévérité plus importante de l'hypophosphatasie.

Chez l'adulte, le nombre de dents absentes, la sévérité de l'atteinte parodontale et les antécédents de perte d'implant sont pris en compte.

Bilan dentaire initial : le caractère prématuré de la perte des dents temporaires doit être évalué en fonction de l'âge du patient et d'autres causes de perte dentaire (trauma, extraction) doivent être recherchées. L'observation des dents exfoliées, si elles ont été conservées, peut s'avérer utile pour confirmer l'absence de rhizalyse. La mobilité des dents présentes sera appréciée de même que la santé du parodonte, notamment la présence ou non d'inflammation. Des défauts d'éruption, des anomalies de forme ou de structure, la présence de caries sont recherchés. Ces anomalies ne sont pas toujours présentes et dépendent de la sévérité de la maladie.

3.3.3 - Signes biologiques

3.3.3.1 - Le taux bas (voire indosable) des PAL sériques est le signe cardinal, quasi-spécifique d'HPP.

Si le diagnostic est évoqué, la mesure de l'activité de la phosphatase alcaline sérique (taux de PAL) est facile à réaliser. Son interprétation doit tenir compte de normes adaptées à l'âge et au sexe, et aux circonstances qui modulent son taux (grossesse, fracture ou infection récente, prise de médicaments (exemple : bisphosphonates), carence en vitamine D).

Ce dosage s'effectue sur un tube spécifique (non EDTA, en présence de Zn et Mg).

Dosage des phosphatases alcalines sériques :

Valeurs normales chez l'adulte :

1,5 à 4 unités pour 100 ml (Bondanski)

4 à 20 unités pour 100 ml (King Armstrong)

40 à 170 unités internationales (UI) par litre UI/L

Pour l'enfant : les valeurs sont à confronter aux échelles spécifiques de l'enfant : selon l'étude canadienne CALIPER, Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals K. Adeli, Toronto; N. Lepage, Ottawa et V.J. Grey, Hamilton 2006, Clinical laboratory reference intervals in pediatrics :

Alkaline phosphatase (ALP) ^a		Female reference interval			Male reference interval		
			SI units			SI units	
Analyte	Age	N	LL	UL	N	LL	UL
	0–<15 d	155	90 U/L	273 U/L	155	90 U/L	273 U/L
	15 d–<1 yr	147	134 U/L	518 U/L	147	134 U/L	518 U/L
	1–<10 yrs	391	156 U/L	369 U/L	391	156 U/L	369 U/L
	10–<13 yrs	154	141 U/L	460 U/L	154	141 U/L	460 U/L
	13–<15 yrs	68	62 U/L	280 U/L	66	127 U/L	517 U/L
	15–<17 yrs	74	54 U/L	128 U/L	64	89 U/L	365 U/L
	17–<19 yrs	40	48 U/L	95 U/L	54	59 U/L	164 U/L

0 – 15j : > 90 UI/l
 15d – 1 an : > 134UI/L
 1 – 10 ans : > 156 UI/L
 10-13 ans > 141 UI/l
 13-15 ans : filles > 62 UI/L et garçons > 127UI/L
 15 – 17 ans : filles > 54 et garçons > 89 UI/L
 17 – 19 ans : filles > 48 et garçons > 59 UI/L

Ces valeurs sont indicatives et sont toujours à analyser en fonction des standards de mesure donnés par les laboratoires et qui peuvent varier en fonction des méthodes de dosage utilisées.

A noter : la baisse de la concentration des phosphatases alcalines dans le sang n'est pas toujours détectable au premier dosage. Parfois le recours à plusieurs dosages s'avère nécessaire.

Pour les formes odontologiques ou les formes peu sévères, le dosage des phosphatases

alcalines peut être voisin de la limite inférieure de normalité. Il peut en effet subsister une activité enzymatique résiduelle qui minimise les manifestations cliniques. Pour les formes modérées, il faut s'assurer de la normalité du dosage de la 25OHD, une carence profonde en vitamine D pouvant augmenter la concentration de PAL.

3.3.3.2 - Hypercalcémie/hypercalciurie, hyperphosphatémie

Chez l'enfant, le taux bas des PAL s'accompagne d'une hypercalcémie/hypercalciurie, d'une hyperphosphorémie et une PTH basse freinée (ces signes biologiques traduisent le défaut de fixation de calcium et de phosphore sur l'os). La magnésémie peut aussi être élevée.

Chez l'adulte, l'hypercalcémie est plus rare (15% des cas).

3.3.3.3 - Augmentation des substrats des PAL

Le dosage du phosphate de pyridoxal (PLP) peut être utile pour conforter l'orientation diagnostique. La concentration de PLP est alors élevée. Le dosage du PLP peut être utile pour conforter l'orientation diagnostique. On ne dose pas en pratique courante les phospho-éthanolamines urinaires sauf dans les cas de difficulté diagnostique persistante.

Le taux d'excrétion urinaire de la phospho-éthanolamine 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.

En fait, la suspicion clinico-radiologique et biologique conduit en général rapidement à l'étude moléculaire, après une consultation de génétique ou une consultation dans un centre de référence ou de compétence afin d'expliquer aux parents la démarche et le conseil génétique inhérent. Cette étude génétique est maintenant facilitée par le séquençage haut débit de panels de gènes, permettant de tester simultanément le gène *ALPL* et les gènes de diagnostic différentiel (OI notamment).

3.3.4 - Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'HPP est suspecté voire posé à partir d'un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Le diagnostic moléculaire (par analyse du gène *ALPL*) permettra ensuite de confirmer la pathologie, en préciser le mode d'hérédité et permettre le conseil génétique familial.

3.3.4.1 - Diagnostic génétique

Analyse moléculaire

Plusieurs techniques de séquençage peuvent parvenir à mettre en évidence le ou les variants pathogènes au niveau du gène *ALPL* : séquençage direct (technique Sanger), panel spécifique, séquençage d'exome ou de génome. Elles seront utilisées selon le contexte, et le circuit de génétique du site concerné. L'interprétation des variants identifiés n'est pas toujours évidente et, en cas de suspicion diagnostique, il apparaît important de se référer aux laboratoires de référence dans la mesure du possible (liste en annexe).

Toutes ces techniques concourent à l'étude de l'ensemble des régions codantes et des jonctions intron-exon du gène *ALPL* et à la recherche de variant(s) pathogène(s) responsable d'hypophosphatasie. 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 (causées par un 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.

Le degré de sévérité clinique est en partie corrélé à la transmission (dominante ou récessive) et à la nature de la mutation. Schématiquement, on peut définir 3 types de variants pathogènes (en fonction de leur type ou suite à des études fonctionnelles) : les variants modérés (variants faux sens responsables d'une diminution modérée de l'activité TNSLAP), les variants sévères (notamment frameshift, non-sens...) et les variants sévères avec un effet dominant négatif (variants faux sens sévères avec un effet dominant négatif). Il existe une hétérogénéité clinique intrafamiliale. La variabilité phénotypique semble en effet corrélée à d'autres facteurs non connus à ce jour (possiblement génétiques et environnementaux).

Par ailleurs, le séquençage haut débit permet actuellement de tester simultanément un panel de gènes impliqués dans l'hypophosphatasie et ses diagnostics différentiels, dont notamment la fragilité osseuse (dont le plus fréquent est l'ostéogenèse imparfaite).

Analyse génétique familiale

Suite à l'identification de variant(s) pathogène(s) du gène *ALPL* chez un patient atteint d'hypophosphatasie, l'étude de ségrégation familiale peut permettre la détection de porteurs hétérozygotes simples avec une forme pauci-symptomatique (voire asymptomatique) de la maladie. A ce jour, comme dans d'autres pathologies récessives, le test des conjoints d'hétérozygotes (par analyse complète du gène *ALPL*) n'est pas réalisé de façon courante. Cette étude est en effet possiblement limitée par la difficulté d'interprétation de variants rares. En effet, le conseil génétique est rassurant avec un risque faible de transmission d'une forme sévère (récessive) d'hypophosphatasie dans la descendance de ce couple. Ces situations doivent être discutées en consultation de génétique.

Consultation de génétique

Dans le cadre de l'analyse génétique pour suspicion d'hypophosphatasie, une consultation spécialisée de génétique est indispensable afin d'informer les patients (et la parentèle) sur la maladie et son mode de transmission, apporter un conseil génétique familial, dépister les apparentés et accompagner les projets de grossesse des personnes concernées.

L'intérêt du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire peut être discuté pour les couples ayant eu un premier enfant ou un fœtus atteint d'une forme compliquée et/ou pour la descendance d'une personne ayant une HPP ressentie comme complexe. Le conseil génétique doit tenir compte des nouvelles opportunités de traitement (Strensiq®).

3.3.5 - Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel dépend de l'âge auquel le diagnostic est considéré et de la pathologie osseuse associée.

3.3.5.1 - Diagnostic différentiel bucco-dentaire

Chez l'enfant et l'adulte, le diagnostic différentiel concerne essentiellement les maladies rares du système immunitaire (neutropénies congénitales, déficits immunitaires primitifs

essentiellement) qui peuvent également entraîner une perte précoce de dents temporaires et permanentes. Ces maladies sont responsables aussi d'une inflammation sévère du parodonte et d'infections systémiques et orales récurrentes, rarement présentes dans l'HPP. Les atteintes structurelles des dents observées dans l'HPP (chambres pulpaires élargies, etc.) sont peu fréquentes dans les maladies rares du système immunitaire.

3.3.5.2 - Diagnostic différentiel biologique

3.3.5.2.1 - Diagnostic différentiel de PAL basses

Toute situation de diminution du remodelage osseux peut s'accompagner d'une baisse des PAL. Une concentration basse de PAL peut en particulier être observée dans certaines circonstances telles que : hypothyroïdie, maladie cœliaque, dénutrition, carence en zinc, magnésium, ou vitamine C, hypoparathyroïdie, hypercorticisme, ostéodystrophie rénale, maladie de Wilson, corticothérapie et l'ostéopathie adynamique de l'insuffisance rénale chronique.

Chez l'adulte, les traitements anti-ostéoporotiques bloquant la résorption osseuse (bisphosphonates, denosumab) et la corticothérapie sont également des facteurs de PAL basses.

3.3.5.2.2 - Diagnostic différentiel d'hypercalcémie avec PTH basse

Toutes les causes d'hypercalcémie à PTH basse sont possiblement associées à des PAL basses du fait d'une baisse du turn-over osseux. Elles miment la biologie de l'hypophosphatasie : surcharge en vitamine D, la cytotéatonécrose (contexte de nouveau-né en réanimation), syndrome de Williams, l'hypercalcémie infantile idiopathique ou l'hypercalcémie-hypercalciurie néonatale par hypersensibilité à la vitamine D.

L'analyse cohérente de l'ensemble des éléments du bilan phosphocalcique est nécessaire.

3.3.5.3 - Diagnostics différentiels osseux / rhumatologiques (radiologiques et cliniques)

• **En anténatal**

- Ostéogenèse imparfaite : principal diagnostic différentiel anténatal devant le défaut d'ossification du squelette fœtal, un défaut de croissance, une incurvation des os longs et de possible fractures.

- Mucopolidose de type II et II-III : maladies de stockage lysosomale de présentation et progression variables, caractérisées par un défaut de croissance, des anomalies osseuses / squelettiques dont une craniosténose et des anomalies du modelage (aspect feuilleté), une dysmorphie faciale, une camptodactylie, un retard de développement et parfois une cardiomégalie.

- Syndrome de Stüve et Wiededeman : dysplasie osseuse congénitale caractérisée par une petite taille pré- et post-natale, une incurvation des os longs et une camptodactylie.

- Maladie de Kenny Caffey : dysplasie osseuse caractérisée par un retard de croissance, des os grêles avec corticales médio diaphysaires épaisses, une sténose de la médullaire des os longs, un retard à la fermeture de la fontanelle, une dysmorphie faciale et une hypoparathyroïdie.

- Dysplasie cleïdo-crânienne : caractérisée par un possible défaut de croissance des os longs, une hypoplasie/aplasie des clavicules, une absence d'ossification des branches ilio-pubiennes, et un trouble de l'ossification du crâne.

• **Chez l'enfant**

- Ostéogénèse imparfaite, Syndrome de Stüve et Wiedemann, Dysplasie cleïdo crânienne (cf. ci-dessus).

- Rachitismes (carentiels et génétiques) : déformations osseuses, anomalies radiologiques de la minéralisation des métaphyses. Dans ce cas les PAL sont élevées.

- Dysplasie cleïdo-crânienne et duplication de RUNX2 : caractérisée par une anomalie des clavicules, une anomalie d'ossification des branches ilio-pubiennes, une persistance des fontanelles et des sutures ainsi que des anomalies dentaires multiples. La concentration des PAL peut être basse.

- **Chez les adolescents** : Ostéomyélite Multifocale Récurrente Chronique (OMRC) ; sur l'IRM du corps entier, il existe alors des anomalies métaphysaires multiples.
- **Chez les adultes** : ostéoporoses primitives précoces, fibromyalgie, spondylarthrite ankylosante avec ossification des enthèses, ostéoporose commune : devant la découverte d'une ostéopathie fragilisante (fracture, densité osseuse basse) il faut systématiquement doser les PAL pour écarter une HPP, notamment avant de proposer un traitement par bisphosphonates ou par denosumab.

3.3.6 - Annonce du diagnostic et information du patient et à sa famille

L'annonce du diagnostic est réalisée bien sûr par le médecin référent dans le respect des conditions requises pour le dispositif d'annonce, après avoir consacré du temps à sa préparation. Il est recommandé de recevoir le patient avec une personne de confiance, ou les deux parents s'il s'agit d'un enfant mineur. Il est important de rappeler les informations déjà connues du patient et de sa famille, avant les résultats des examens complémentaires pratiqués afin de confirmer la suspicion de la maladie. Le médecin doit évaluer la réceptivité du patient, en évaluant ses réactions et en étant attentif à l'expression de ses émotions tout au long de la consultation.

Après l'annonce, il est important de vérifier ce qui a été compris, et de répondre aux questions éventuelles. L'annonce et les explications faites à l'enfant lui-même ainsi qu'à ses frères et sœurs sont des étapes importantes devant être organisées en temps utile, avec des mots doux et adéquats. La suite de la prise en charge doit être évoquée de façon claire, ainsi que l'impact de la maladie chronique au quotidien, et il peut être proposé d'autres entretiens si nécessaire. Un rendez-vous avec un psychologue peut également être proposé au moment de l'annonce (comme lors des étapes importantes du parcours de prise en charge).

3.3.6.1 - Conseil génétique et anténatal

3.3.6.1.1 – Diagnostic anténatal suite à un signe d'appel échographique

Le diagnostic moléculaire anténatal après amniocentèse avec l'étude du gène *ALPL* peut permettre de confirmer le diagnostic. La corrélation entre le génotype et le pronostic reste cependant difficile à établir, il existe notamment des formes prénatales bénignes de la maladie. Ces démarches de diagnostic anténatal et d'aide au pronostic doivent être réalisées de façon complémentaire et coordonnée dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) par des obstétriciens, radiologues, généticiens et échographistes spécialisés en pathologie fœtale. Source d'angoisse et de choix décisifs pour les couples, ce parcours souvent difficile doit au mieux être accompagné par des équipes organisées, comprenant

aujourd'hui des personnes-ressources clés comme les conseillers en génétique et les psychologues.

3.3.5.1.2 - Diagnostic anténatal et par recherche de mutation familiale

Un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples à risque de forme sévères (récessives, formes périnatales létales et formes juvéniles compliquées) d'hypophosphatasie dans leur descendance. Cette démarche doit être discutée avec le couple en consultation de génétique et en CPDPN. Le diagnostic peut être réalisé par étude moléculaire ciblée suite à une biopsie de trophoblaste réalisée à partir de 12SA.

Un diagnostic préimplantatoire peut également être proposé à ces couples. Ces démarches ainsi que l'accompagnement des grossesses des personnes à risque de récurrence/transmission sont expliquées et proposées dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) connaissant cette affection génétique.

4 - Prise en charge thérapeutique

4.1 - Objectifs

- Augmenter le taux de survie des formes graves
- Améliorer les différents retentissements de la pathologie dont notamment :
 - la fonction respiratoire
 - le développement neuro-moteur, la fonction squelettique, la mobilité
 - l'oralité, la croissance, la mobilité, l'autonomie
- Améliorer la fonction et l'état dentaire
- Limiter la survenue de fractures et de déformations (crâne, statique vertébrale, membres)
- Améliorer le confort et limiter les phases douloureuses
- Optimiser la qualité de vie, le vécu de cette pathologie chronique
- Prévenir les complications orthopédiques, prévenir l'obésité,
- Accompagner le patient et sa famille dans toutes les dimensions du parcours médical, chirurgical, socio-éducatif et professionnel ultérieur.

Compte-tenu des nombreux retentissements de la maladie, un accompagnement psychologique peut être proposé à tout âge et à tout moment de la prise en charge selon les besoins exprimés par le patient et sa famille. L'investissement demandé par les soins et les RV de suivi peuvent être très lourds pour les parents et une vigilance de la part des soignants est importante tout au long du parcours pour dépister et éviter des situations de découragement/stress familial.

4.2 - Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin spécialiste du centre expert de la filière OSCAR, en proche concertation avec le pédiatre ou généraliste traitant.

A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un endocrinologue pédiatre, un généticien clinicien ou un rhumatologue pédiatre, alors qu'à l'âge adulte ce sera plus volontiers une centralisation par un rhumatologue et/ou un médecin MPR.

Les autres médecins impliqués sont :

- médecins généralistes traitant
- pédiatres néonatalogistes
- médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice,
- médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues, etc..)
- chirurgiens orthopédistes et neurochirurgiens
- biologistes
- néphrologues et pédiatres néphrologues
- chirurgiens-dentistes
- médecins de la douleur
- ophtalmologues.

Les personnels non médicaux qui peuvent également être impliqués :

- paramédicaux : infirmiers(ères), conseillers en génétique
- diététiciens
- psychologues
- masseurs-kinésithérapeutes
- orthoprothésistes / prothésistes
- psychomotriciens
- orthophonistes
- ergothérapeutes

4.3 - Modalités pratiques du traitement

4.3.1 - Prise en charge globale des formes infantiles précoces

Il est possible de distinguer

- des situations aiguës étayées sur le document ORPHANET URGENCE/HPP https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Hypophosphatasie_FR_fr_EMG_ORPHA436.pdf : malaise, convulsion, détresse respiratoire, fracture et douleur aiguë,
- de la prise en charge au long cours adapté au degré de sévérité de la maladie.

La prise en charge de cette pathologie dans sa forme sévère est d'abord symptomatique, multidisciplinaire et supervisée en France par les médecins des centres de référence et de compétences dédiés aux maladies osseuses constitutionnelles, aux troubles du métabolisme phosphocalcique et aux anomalies odontologiques rares.

- *L'atteinte pulmonaire* est souvent d'origine multifactorielle dont l'hypotonie et l'hypoplasie pulmonaire. Elle requiert des outils thérapeutiques variables, adaptés à la sévérité de l'atteinte respiratoire, de l'oxygénothérapie par lunettes nasales à la ventilation mécanique, en passant par les systèmes de ventilation non invasive du nouveau-né en pression positive. Les formes sévères avec dépendance à une ventilation peuvent nécessiter une trachéotomie. La kinésithérapie respiratoire est délicate sur ce terrain avec hypotonie et fragilité osseuse.

Chez les enfants plus grands et chez les adultes, un syndrome d'apnée du sommeil peut exister, nécessitant la mise en place de ventilation nocturne non invasive.

- *Les manifestations neurologiques* : convulsions dans les formes néonatales sévères.

Les convulsions sont généralement tonico-cloniques généralisées mais peuvent être moins typiques ou être infra-cliniques (dépistage EEG). Elles sont vitamine B6-dépendantes ;

Traitement des convulsions
Pyridoxine chlorhydrate - BECILAN® (ampoule 250 mg = 5 ml)
Dose de charge : 100 mg IVL sur 20'
Puis entretien : 50 à 100 mg IVL sur 20', 1 fois par 24h

Dans les formes néonatales sévères un traitement systématique par pyridoxine peut être instauré à titre préventif et/ou en relais, après des épisodes convulsifs ou de malaises, au long cours pour plusieurs mois.

- *Le traitement de l'hypercalcémie* associe l'arrêt de la vitamine D si celle-ci avait été prescrite, un régime pauvre en calcium (lait Locasol®), une hyperhydratation (IV, orale ou entérale). L'instauration précoce d'un traitement par Strensiq® permet de contrôler l'hypercalcémie. L'administration de bisphosphonates n'est pas recommandée dans l'hypophosphatasie et leur utilisation prolongée est contre indiquée (risque d'adynamie osseuse).

- *Les difficultés alimentaires* peuvent nécessiter le recours à une nutrition entérale par sonde nasogastrique, voire une gastrostomie d'alimentation. Les schémas de nutrition entérale discontinue sont souvent mieux tolérés que ceux en continu, pourvoyeurs de stase gastrique et favorisant les vomissements. L'entretien et la stimulation de l'oralité sont importants. Le reflux gastro-œsophagien est quasi constant, difficilement jugulé par les mesures classiques (position proclive, épaississants, prokinétiques, anti sécrétoires). Le recours à la chirurgie du reflux est possible. L'alimentation orale doit bénéficier de mesures d'enrichissement, après avis pris auprès d'une diététicienne. Certains nourrissons/enfants plus grands présentent des troubles de l'oralité et peuvent bénéficier de séances de rééducation en orthophonie.

- *Le déficit statural* peut être significatif chez les enfants présentant une forme infantile. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une pathologie. Il n'y a pas d'argument à ce jour démontrant le bénéfice à long terme de l'hormone de croissance dans les formes infantiles d'HPP.

- *La prise en charge des fractures*

Les mesures visant à prévenir la survenue de fracture sont importantes, avec par exemple l'éviction des tapis au domicile, des chaussures glissantes et des activités à risque de chute/contact brutal.

Il est également intéressant de préparer les parents à la survenue de fracture, avec explications et délivrance d'un schéma simple de la conduite à tenir en cas de suspicion de fracture et une ordonnance avec les antalgiques de palier 1 et 2 adaptés au poids.

- *Le suivi des acquisitions motrices et neuropsychologiques* (possiblement décalées dans ces formes précoces) avec stimulation précoce et nursing doux est essentiel.

Certaines aides techniques telles qu'un fauteuil roulant manuel ou un déambulateur pourront être proposées en location ou à l'achat pour faciliter les déplacements lors des phases

d'immobilisation et de reprise d'appui post-fracture. La mise en place se fait sur prescription médicale et par l'intermédiaire d'un revendeur de matériel médical ou une pharmacie.

- La prise en charge de l'hypotonie et du retard moteur retrouvés dans les formes sévères implique un suivi par un masseur-kinésithérapeute et/ou une psychomotricienne qui va permettre d'accompagner et stimuler l'enfant dans le développement de ses possibilités motrices et fonctionnelles. Ces professionnels pourront également guider les parents et l'entourage plus large dans l'accompagnement, la stimulation, la gestion des efforts et la prise en compte de la fatigabilité de l'enfant au quotidien.

En complément, la mise en place d'appareillages réalisés sur mesure par un ortho-prothésiste (corset-siège/ verticalisateur) pourra être proposée par le médecin MPR de l'enfant en lien avec l'ergothérapeute ou le kinésithérapeute référent.

- La prise en charge des difficultés dans le langage oral pourra être réalisé par une orthophoniste.

- La prise en charge de la fatigabilité, et des douleurs chroniques musculaires et ostéo-articulaires

L'accompagnement des syndromes d'inconfort/fatigue musculaire/douleurs est personnalisé, adapté à la forme clinique et à l'âge. La prise en charge au long cours par un masseur kinésithérapeute est bénéfique pour les formes avec retentissement fonctionnel significatif. Le travail doit être doux, actif-aidé ou **actif** et volontiers relayé en balnéothérapie selon les possibilités. Les axes de kinésithérapie comprennent selon les besoins : aide à la musculation progressive des segments de membres, du rachis dans son ensemble ; lutte contre les déformations, travail sur les volumes respiratoires avec une paille dans un verre d'eau ou avec un relaxateur de pression ; travail sur la proprioception et l'équilibre ; décontraction des zones douloureuses et apprentissage d'auto-relaxation.

Dans les formes sévères, un travail du schéma corporel avec un psychomotricien se rend utile. L'ergothérapeute peut améliorer l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et chez les enfants notamment, un travail du graphisme et la mise en place d'un outil informatique peut être envisagé, selon les besoins.

L'enseignant en activités physiques et sportives adaptées peut planifier différentes activités physiques et ludiques selon le choix et envie du patient et les adapter à son état pour profiter des bénéfices du mouvement.

Si des troubles de l'alimentation sont associés, l'orthophoniste assure la rééducation orofaciale et de la déglutition.

La rééducation après une fracture est également fondamentale afin de lutter contre la fragilité osseuse induite et travailler la remise en appui progressive.

Les douleurs chroniques multiples des patients adolescents et adultes peuvent être améliorées par les techniques d'antalgie non médicamenteuse telles l'hypnose et la sophrologie.

Les douleurs ostéo-articulaires sont prises en charge par des antalgiques de palier 1 ou 2.

L'ensemble des prises en charges éducatives et rééducatives peuvent être organisés de façon optimale par des structures telles CAMPS/SESSAD/SSR.

- L'accompagnement psychologique de l'enfant et les parents

L'enfant apprécie quand on répond à ses questions concernant sa maladie avec des mots simples. A partir des 5 à 6 ans, il se rend compte de ses différences avec les autres enfants. Un travail de l'estime de soi peut être utile. Les parents de leur côté, peuvent aussi avoir besoin d'un soutien pour accepter les limitations physiques de leur enfant

- L'inclusion scolaire est à accompagner dès l'entrée en petite section. Il n'existe pas de fiche spécifique HPP sur le site « tous à l'école-INSHEA » à ce jour. Certains principes peuvent être repris de la fiche OI : <http://www.tousalecole.fr/content/ost%C3%A9ogen%C3%A8se-impairfaite-fragilit%C3%A9-osseuse-bep> ;

Communication/explications/adaptations personnalisées sont les mots clés d'une scolarisation optimisée, clé pour l'avenir du jeune patient.

- Les déformations osseuses (troubles de la statique du dos et des membres, déformation du pectus, craniosténose, déformation du bassin) sont suivies et prises en charge par les orthopédistes, les spécialistes pédiatriques et adultes en médecine physique et réadaptation et les neurochirurgiens.

Les troubles de la statique vertébrale doivent être détectés précocement et, en cas de majoration malgré la rééducation et le travail sur les postures, traités par corset voire une arthrolyse réalisée par des chirurgiens experts des fragilités osseuses.

Les déformations sévères des membres inférieurs peuvent être réduites par ostéotomies de réaxation en fin de croissance.

Ces chirurgies doivent être réalisées dans les centres experts, avec prise en compte des lenteurs de la consolidation osseuse.

Des attelles souples peuvent aider à améliorer l'axe des extrémités et favoriser la fonction. Dans certains cas, des aides techniques pour la marche ou pour le déplacement peuvent être nécessaires, telles que déambulateur, cannes anglaises, fauteuil roulant manuel ultraléger, fauteuil roulant électrique. Des attelles poignet-main souples peuvent favoriser la manipulation quand une instabilité et déviation ulnaire des poignets sont apparues.

En cas de craniosténose symptomatique, notamment lorsque plusieurs sutures sont fermées avec signes d'HTIC cliniques ou au FO, une chirurgie de décompression est indiquée. Celle-ci permet de corriger la disproportion cranio-encéphalique et de traiter l'hypertension intracrânienne. L'anesthésie peut s'avérer délicate dans les formes infantiles, et doit être préparée minutieusement avec une IRM de la charnière systématique en préopératoire.

La recherche d'une anomalie de la charnière cervicale avec notamment la survenue d'une descente des amygdales cérébelleuses/anomalie de Chiari avec possible conséquence médullaire doit être systématique chez les enfants, par une IRM sous sédation vigile. Il n'existe pas à ce jour de recommandation sur la fréquence des IRM cérébrales et médullaires dans

l'HPP. Cette surveillance sera donc adaptée selon le type d'HPP et selon la surveillance clinique. La surveillance régulière du FO pour dépister une HTIC fait également parti du suivi.

- *Les manifestations dentaires* nécessitent un avis spécialisé auprès de chirurgiens-dentistes car les répercussions bucco-dentaires de l'HPP sont présentes dans quasiment toutes les formes de la maladie. Chez l'enfant, les objectifs principaux de la prise en charge bucco-dentaire sont de traiter les séquelles des pertes prématurées de dents temporaires ou permanentes, pour permettre une fonction masticatoire, une phonation, un sourire et un schéma d'éruption corrects. Les anomalies de structure sont également traitées. Chez l'adulte, une prise en charge parodontale non chirurgicale et si besoin chirurgicale est le plus souvent nécessaire. Les moyens de remplacement des dents absentes, y compris les prothèses sur implants dentaires, sont discutés au cas par cas et sont potentiellement réalisées précocement.

- L'apport de vitamine D est discuté ; il doit être adapté en fonction de la calcémie, de la valeur de la 25 OHD sérique et de la calciurie. Elle doit être arrêtée en cas d'hypercalcémie mais peut être reprise lorsque le bilan est stabilisé notamment après la mise sous Strensiq®.

Les apports calciques doivent être adaptés à la calcémie/l'hypercalciurie.

4.3.2 - Spécificité de la prise en charge adulte

La prise en charge chez l'adulte concerne les complications osseuses et articulaires, la douleur chronique et le retentissement thymique. Les carences en calcium et en vitamine D doivent être traitées pour éviter une hyperparathyroïdie secondaire. La précaution d'usage chez l'enfant ne s'applique pas aux formes révélées chez l'adulte.

Aucun traitement antirésorbeur (bisphosphonates, Dénosumab) ne doit être administré sous peine d'aggraver l'adynamie osseuse et l'ostéomalacie sous-jacente. L'usage de la parathormone recombinante (Tériparatide) peut être discuté avec un spécialiste de pathologie osseuse d'un centre de référence pour améliorer la consolidation en cas de pseudarthrose. Ce traitement ne doit pas être utilisé avant la fermeture des cartilages de croissance. Le traitement des arthrites de chondrocalcinose et des calcifications tendineuses multiples est celui des formes idiopathiques.

4.4 - Traitement spécifique : Enzymothérapie recombinante spécifique : Strensiq®

Strensiq® (Asfotase Alfa) est une glycoprotéine soluble de 726 acides aminés formée du domaine catalytique de la phosphatase alcaline non spécifique d'un organe (TNSALP, tissu non-specific alkaline phosphatase) humaine. Le Strensiq® est destiné à une administration sous-cutanée. Il est fourni sous forme d'une solution aqueuse limpide, incolore, stérile et apyrogène contenant 40 mg/ml ou 100 mg/ml de Strensiq®, 25 mM de phosphate sodique et 150 mM de chlorure de sodium à un pH situé entre 7,2 et 7,6, inclusivement, présenté dans des fioles en verre de 2 ml à usage unique pour une administration sous-cutanée. Strensiq® ne contient aucun agent de conservation.

L'enzymothérapie recombinante spécifique (ERT) a une autorisation de mise sur le marché en Amérique du Nord, au Japon et en Europe depuis 2015. Il s'agit d'une phosphatase alcaline greffée d'une ancre permettant sa fixation au niveau de l'os. Cette enzymothérapie

substitutive par protéine de fusion recombinante humaine s'appelle Strensiq® (Asfotase Alfa) et s'administre par injection par voie sous-cutanée : à la posologie de 2 mg/kg x 3 fois par semaine, ou 1 mg/kg x 6 fois par semaine. La dose est ajustée au poids chez l'enfant et l'adulte. La dose est également adaptée au bilan phospho-calcique sanguin et urinaire. L'objectif biologique est de limiter l'hypercalcémie/hypercalciurie et l'hyperphosphatémie (signes biologiques d'une minéralisation insuffisante et pouvant favoriser les calcifications tissulaires). Un autre bon marqueur biologique est la PTH qui lorsqu'elle est freinée reflète une hypercalcémie chronique. Les PAL dosées sous Strensiq® sont habituellement très élevées (parfois plusieurs milliers) et peuvent permettre de suivre la compliance au traitement mais pas à l'adaptation de la posologie du traitement.

Le Strensiq® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au composé actif.

4.4.1. Indications

4.4.1.1 - Indications en pédiatrie

Ce traitement enzymatique substitutif au long cours est indiqué en France chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont la forme clinique est de pronostic sévère. Il doit être instauré le plus tôt possible. Les études montrent une évolution favorable de l'espérance de vie : qui peut passer de 27% (groupe contrôle) à 84% à l'âge de 5 ans sous traitement.

Il n'est pas indiqué dans la forme périnatale bénigne ni dans l'odonto hypophosphatasie.

4.4.1.2 - Indications chez l'adulte

Il existe peu de données d'efficacité du Strensiq® chez l'adulte (HPP pédiatriques devenues adultes et les formes révélées à l'âge adulte). Son usage est 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.

Dans tous les cas, l'indication doit être posée par un expert de l'HPP d'un des centres de référence ou de compétence impliqué dans l'HPP (liste en annexe) et celle-ci doit être approuvée en RCP de la filière.

4.4.2 - Modalités pratiques

L'administration du Strensiq® se fait en 3 ou 6 injections par semaine (à discuter au cas par cas selon la dose à administrer et la tolérance locale).

Le produit doit être conservé dans un milieu réfrigéré entre 2 et 8 °C et à l'abri de la lumière, Le fait de sortir le produit injectable au moins 15 minutes avant l'injection peut diminuer la réaction cutanée, mais il doit être injecté dans l'heure qui suit la sortie du réfrigérateur.

On recommande d'utiliser le site abdominal ou les cuisses ou les deltoïdes comme site d'injection, afin de limiter la lipodystrophie (lipohypotrophie, lipohypertrophie) et de procéder à une rotation des sites d'injection pour limiter l'atrophie. Le massage au point d'injection pendant au moins 1 minute après le geste est important pour favoriser la diffusion. Aiguille recommandée : 21-27 G pour prélever, puis 29-31 G pour injecter, longueur suffisante pour pénétrer le derme.

Le volume maximal d'injection sous-cutanée est de 1 ml par injection. Pour les volumes >1mL, il est recommandé d'injecter sur 2 sites différents lors de la même administration.

Aucune précaution particulière n'est nécessaire pour administrer Strensiq® à des enfants ou des adolescents.

L'utilisation d'un patch anesthésique local (Emla®) peut être proposée lorsque l'enfant est particulièrement craintif avec échec des méthodes classiques de réassurance.

4.4.3 - Objectifs du traitement

- Naissance jusqu'à 6 mois de vie : augmenter le taux de survie, améliorer la fonction respiratoire, sevrage ventilatoire, améliorer la fonction musculo-squelettique, améliorer la croissance staturo-pondérale et le développement psychomoteur, diminuer les convulsions, permettre une sortie de l'environnement hospitalier, limiter l'apparition d'une néphrocalcinose, contrôler la douleur, prévenir des fractures, améliorer la santé bucco-dentaire, améliorer la qualité de vie.
- Période infantile jusqu'à 18 ans : en plus des objectifs sus-cités, améliorer la mobilité, limiter l'atteinte dentaire, prévenir des fractures, prévenir la néphrocalcinose.
- Chez l'adulte : l'objectif est de traiter les manifestations osseuses de la maladie : consolidation des fractures, amélioration des douleurs osseuses et musculaires, amélioration de la fatigabilité musculaire, diminution du nombre de fractures, amélioration de la qualité de vie.

4.4.4 - Effets secondaires du traitement

Réaction cutanée au site d'injection dans 73% : érythème, changement de coloration local (teinte décolorée, rosacée ou violacée), douleur, prurit, œdème, sous forme de macule, ecchymose, granulome ou calcification locale, infection du site d'injection...

Une rotation et une surveillance attentive des points d'injection doivent être effectuées afin de détecter la survenue éventuelle de réactions locales. Si besoin des pommades cicatrisantes peuvent être prescrites (Cicabio® ou préparation magistrale) ;

Des cas de choc anaphylactique au Strensiq® ont été décrits.

Une réaction aiguë d'hypersensibilité après injection peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection (injection accidentelle dans un vaisseau), également chez des patients traités depuis plus d'un an (dyspnée, nausées, vomissements, vertige, œdème péri orbitaire, fièvre, frissons, rash cutané, prurit, hypoesthésie orale,...).

L'innocuité du Strensiq® pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

4.4.5 - La surveillance sous traitement par Strensiq® est fondamentale

Le calendrier de suivi est détaillé dans le paragraphe 5.5.

4.4.6 - Registres

Il est aujourd'hui demandé aux médecins référents prescripteurs de Strensiq®, après information et consentement éclairé des patients, d'inclure ces patients traités dans les deux registres de suivi actuellement en place en France.

- Registre Alexion (ALX-HPP-501, clinical trial : NCT02306720)
- Registre Phenodent (contact : Consortium HPP France)

5 - Suivi

5.1 - Objectifs

- Surveiller l'observance et l'adhésion au traitement
- Surveiller et évaluer l'efficacité du traitement
- Prévenir les effets indésirables du traitement
- Organiser le parcours de suivi adapté à la forme clinique et planifier le rythme des consultations de surveillance et des examens complémentaires futurs
- Renforcer le support social, scolaire, professionnel

5.2 - Professionnels impliqués

La prise en charge et le suivi multidisciplinaire sont coordonnés par un médecin spécialiste du centre de référence et/ou de compétence de la filière OSCAR (si possible connaissant l'HPP et sinon lui-même en relation avec un expert HPP du réseau OSCAR), en concertation avec les spécialistes d'organes et bien sûr avec le médecin traitant (pédiatre, généraliste) qui doit être impliqué dans le suivi.

A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un endocrinologue pédiatre, un généticien clinicien ou un rhumatologue pédiatre, alors qu'à l'âge adulte ce sera plus volontiers une centralisation par un rhumatologue et/ou un médecin MPR.

Les autres médecins et professionnels de santé impliqués dans le suivi sont :

- Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une urgence intercurrente
- Chirurgiens orthopédistes et neurochirurgiens
- Rhumatologues, médecins MPR
- Ophtalmologues
- Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues)
- Néphrologues et pédiatres néphrologues
- Gastroentérologues
- Biologistes
- Chirurgiens-dentistes
- Médecins scolaires
- Médecins de la MDPH
- Médecins de la douleur

Les paramédicaux engagés dans le suivi sont

- Infirmiers(ères),
- Conseillers en génétique
- Diététiciens
- Psychologues
- Kinésithérapeutes
- Orthophonistes
- Ergothérapeutes
- Psychomotriciens
- EAPA
- Équipes des centres de prise en charge (SESSAD, CAMSP, CMPP)

- Orthoprothésistes, prothésistes

5.3 - Rythme et contenu des consultations : cf. calendrier OSCAR

Les consultations médico-chirurgicales sont adaptées à l'âge et au degré de sévérité, et doivent être poursuivies tout au long de la vie, en accordant une importance particulière à la transition enfance - âge adulte. Le suivi et le traitement multidisciplinaire symptomatique doivent être coordonnés par un clinicien spécialiste de la pathologie.

Il est bénéfique de faire tenir au patient (et à ses parents) un livret de suivi (cahier acheté par les parents ou document informatique) avec :

- le nom des intervenants
- la tolérance du Strensiq® pour les personnes traitées
- les événements médicaux et chirurgicaux intercurrents (date, symptômes, consultation ou non, action requise)
- les symptômes d'inconfort et douleurs (date, localisation, intensité, action requise et bénéfique)
- les consultations de spécialistes et examens paracliniques dans le cadre du suivi (date et intitulé)
- les questions pour le médecin coordinateur.

Ce livret favorise la coordination entre les professionnels impliqués et améliore l'efficacité des consultations de suivi.

5.3.1 Prise en charge en pédiatrie

<p>- Référent médical (pédiatre, généticien clinicien) :</p> <p>Tous les 3 mois pour les enfants sous enzymothérapie (ERT) et sinon tous les 6 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique (déformations, confort, mensurations : P, T, Taille assise, périmètre thoracique, PC, oralité, reflux, tonus, développement psychomoteur, questionnaire qualité de vie et scores confort / douleur : CHAQ, HAQ et PEDSQL) - Mesures de prévention, adaptations thérapeutiques - Coordination avec les acteurs de la prise en charge pluridisciplinaire - Lien avec le médecin traitant et l'école ou CAMSP ou SESSAD
<p>- Orthopédiste (visite annuelle, si possible avec le référent médical)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Statique du dos et des membres - Tonus axial et périphérique, ROT
<p><u>Selon les besoins (liste complète en 5.2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - médecin de la douleur - médecin MPR - neurochirurgien* - ophtalmologue* - ORL** - chirurgien-dentiste - pneumologue** - neuropédiatre - gastropédiatre*** - psychologue - conseiller en génétique - diététicienne*** - assistante sociale - orthoprothésiste 	

** Le suivi des patients avec HPP doit inclure une surveillance de la croissance du crâne notamment de sa morphologie et de son périmètre ainsi que la recherche systématique de signes évocateurs d'une hypertension intracrânienne même à bas bruit.*

En cas de doute sur une craniosténose, un scanner cérébral est indiqué pour permettre de confirmer ou pas le diagnostic. Dans les formes néonatales, l'échographie des sutures peut avoir une place pour limiter les risques liés à l'irradiation.

Un examen régulier du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire est conseillé en cas de craniosténose même en l'absence de plainte de la part de l'enfant pour éviter le risque de séquelles ophtalmologiques en cas de retard diagnostic.

**** Patients trachéotomisés**

***** Patients nécessitant des suppléments alimentaires, patients avec une gastrostomie sous nutrition entérale**

5.3.2 Consultation de transition vers 17-18 ans

Cette consultation est préparée entre 15 et 17-18 ans avec explication de l'importance de cette consultation de transition et préparation du dossier médical.

Objectifs :

- Instaurer un climat de confiance.
- Présenter au jeune adolescent l'équipe adulte qui le prendra en charge.
- Transmettre les éléments du dossier médical et d'imagerie d'un praticien à l'autre.
- Discuter de ce qui a été fait et de ce qui reste éventuellement à faire ou à suivre. Elle permet d'échanger sur des points techniques des chirurgies déjà réalisées (ostéotomies, réaxation, gestes osseux).
- Faire le point avec le patient et lui donner l'occasion d'expliquer ses symptômes résiduels et l'évolution de ceux-ci.
- Répondre à toutes les questions du patient (intérêt du caractère pluridisciplinaire de cette consultation).
- Évoquer le risque de majoration de la fragilité osseuse et de fractures.
- Rappeler l'importance du suivi régulier (tous les 2-3 ans) et rappeler les signes d'appel devant faire consulter plus tôt.

5.3.3 Prise en charge adulte

Chez l'adulte, il faut distinguer les HPP pédiatriques devenues adultes et les formes révélées à l'âge adulte et adapter le suivi au type clinique, aux traitements en place et aux complications éventuelles.

Rhumatologue ou Rééducateur fonctionnel (Selon la sévérité de tous les 4-6 mois chez les patients sous Strensiq® à tous les 2-3 ans)	Évaluation de la douleur, des articulations, du rachis, taille Survenue des fractures/ fissures/ consolidation des fractures épisodes d'arthrite Questionnaire qualité de vie et douleur (BPI-SF et SF 36)
Orthopédiste (Tous les 2-3 ans)	
Selon besoin Obstétricien spécialisé Généticien Médecine de la douleur Neurochirurgien Ergothérapeute Chirurgien-dentiste	

5.3.4 Le suivi dentaire

Lorsque le diagnostic d'HPP est établi, il est important qu'un chirurgien-dentiste d'un service d'Odontologie labellisé centre de référence de maladies rares voit le patient pour un bilan bucco-dentaire (Réseau OSCAR et réseau O-RARES de la filière TETECOUCO : <https://www.o-rares.com>)

Ce bilan vise à relever l'ensemble des manifestations bucco-dentaires de l'HPP chez le patient et est transmis :

- au référent médical, pour caractériser la forme de la maladie ;
- à la famille du patient ;
- au chirurgien-dentiste traitant qui pourra assurer la prise en charge bucco-dentaire et le suivi, pour discuter collégialement de la meilleure prise en charge.

La fréquence du suivi dépend ensuite de la sévérité de l'atteinte bucco-dentaire, des dents perdues, de la présence de défauts structurels, du besoin de traitements d'orthodontie. Le suivi s'accompagne de radiographies rétro alvéolaires, rétro coronaires ou panoramiques si besoin.

Les patients (enfants et adultes) bénéficiant d'un traitement par enzymothérapie doivent être suivis sur le plan bucco-dentaire, au minimum tous les 6 mois. Un bilan bucco-dentaire initial avant traitement est nécessaire afin de permettre un suivi correct. La réalisation d'actes impliquant une cicatrisation osseuse, comme les traitements d'orthodontie ou la mise en place d'implants dentaires doit être programmée une fois le traitement par enzymothérapie débuté.

Activité physique :

Il est vivement recommandé de pratiquer une ou des activités sportives non brutales comme la natation (les sports de contact et avec de risque de chute sont déconseillés) et de surveiller l'apparition d'une surcharge pondérale. En effet, l'activité physique participe au bien-être des patients, surtout dans les formes pédiatriques.

5.4 - Rythme et contenu des examens biologiques et paracliniques

5.4.1. En pédiatrie (patients non traités par enzymothérapie)

Tests biologiques	Fréquence
<p><u>Sang :</u> Calcémie, PO4, PTH, 25 hydroxy vitamine D, PAL NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, fonction rénale</p> <p><u>Urines :</u> Créatinine, calciurie, phosphaturie</p>	<p>Selon besoin avec un minimum de tous les 12 mois</p>
<p>PLP sanguin Phospho-éthanolamine urinaire</p>	<p>Au diagnostic Si impression de dégradation clinique</p>

Examen	Fréquence
Radiographies/ EOS	<p>Selon sévérité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poignet et genou - membres inférieurs (debout en charge quand la marche est acquise) avec bassin - rachis dorso-lombaire debout en charge <p>Cet ensemble tous les 1 à 3 ans par technique EOS à partir de 5 ans</p>
Scanner cérébral	<p>Formes infantiles : à 6 mois puis selon la surveillance de l'éventuelle déformation du crâne, croissance du périmètre crânien et/ ou en surveillance d'une craniosténose opérée (selon le FO)</p>
IRM cérébrale avec charnière cranio-cervicale	<p>IRM tous les 12-24 mois dans les formes infantiles jusqu'à 4 ans puis tous les 2-5 ans (Ne pas oublier la base du crâne en IRM)</p>
FO	<p>FO au moins tous les ans pendant 3-4 ans puis selon l'évolution clinique</p>
Échographie rénale	<p>Tous les 1 à 3 ans selon évolutivité</p>

5.4.2. Chez l'adulte (patients non traités par enzymothérapie)

Tests biologiques	Fréquence
<p><u>Sang :</u> Calcémie, PO4, PTH, 25 hydroxy vitamine D, PAL NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, fonction rénale</p> <p><u>Urines :</u> Créatinine, calciurie, phosphaturie</p>	<p>Selon besoins, avec un minimum de tous les 12 mois</p>
<p>PLP sanguin PPi sanguin Phospho-éthanolamine urinaire</p>	<p>- Au diagnostic - Si impression de dégradation clinique</p>
Examens	Fréquence
<p>Radiographies/ EOS</p>	<p>- Selon sévérité</p> <ul style="list-style-type: none"> • rachis cervicodorsolombaire • bassin • épaules, genoux • mains poignets (rechercher enthésopathies calcifiante et ossification ectopique chondrocalcinose) + clichés centrés si besoin <p>Technique EOS à privilégier si disponible</p>
<p>Densitométrie osseuse par DEXA</p>	<p>Selon résultats du bilan initial Tous les 2-3 ans si fragilité osseuse</p>
<p>Scanner cérébral</p> <p>IRM avec charnière</p>	
<p>Examen ophtalmologique avec LAF*</p>	<p>Tous les 1-3 ans selon le bilan initial</p>
<p>Échographie rénale</p>	<p>Tous les 1 à 3 ans selon évolutivité</p>

*LAF : lampe à fente

5.5 - Cas particulier des patients sous Strensiq®

Les personnes (enfants et adultes) bénéficiant d'un traitement par Strensiq® doivent avoir un suivi rigoureux, avec un médecin expert de la pathologie, en collaboration avec le médecin traitant. Le suivi de l'adulte atteint d'HPP sous Strensiq® doit être fait par un médecin connaissant bien la pathologie ou s'informant auprès des centres de référence de complications possibles et d'adaptation de doses parfois nécessaires.

La décision de la prescription initiale de Strensiq® est discutée en RCP CaP ou MOC de la filière OSCAR. L'initiation du traitement doit être accompagnée par un médecin habitué à cette pathologie avec une explication des principes et contraintes liées à ce médicament ; une action d'éducation thérapeutique doit être réalisée pour éduquer à l'injection les parents/proches du patient.

Il faut notamment aborder :

- 1/ La prescription : initiée en CRMR de la filière OSCAR, renouvellement possible en CCMR de la filière OSCAR. Bien prévenir la pharmacie en amont de ce traitement innovant de délivrance conditionnelle.
- 2/ La dose adaptée au poids, au nombre d'injection et de façon à gâcher le moins possible de produit.
- 3/ La prescription pour 3 mois.
- 4/ La carte remise au patient avec les coordonnées de l'équipe de suivi du traitement.
- 5/ La formation à la technique d'injection.
- 6/ Le carnet de suivi journalier pour enregistrer la tolérance et réaction possible à l'injection.
- 7/ L'engagement à l'inclusion dans les deux registres de suivi des patients traités (Phenodent et Alexion).
- 8/ Le suivi avec adaptation des doses au poids, aux marqueurs d'efficacité biologique, clinique et paraclinique.
- 9/ L'absence d'interruption du médicament sans avis médical.

5.5.1 – Tableau des recommandations de surveillance pour les patients sous Strensiq®

Evaluation clinique	Fréquence
Motricité	3, 6, 12 mois puis annuel
Évaluation de la douleur	Mensuel puis à chaque visite médicale Tenir un calendrier confort-douleur, questionnaire qualité de vie et scores confort / douleur : CHAQ, HAQ et PEDSQL)
Testing musculaire	3, 6, 12 mois puis annuel
Qualité de vie	6, 12 mois puis annuel
Examen dentaire	Tous les 6 mois minimum
Nutrition	Selon le besoin et minimum annuel

Tests biologiques	Fréquence
<p><u>Sang :</u> Calcémie, PO4, PTH, 25 hydroxy vitamine D, PAL NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, fonction rénale</p> <p><u>Urines :</u> Créatinine, Calciurie, phosphaturie</p>	<p>- Périnatal/petite enfance : 1, 3, 6, 12 mois puis selon besoin avec un minimum de tous les 6 mois - Enfance/adulte : 2 semaines, 3, 6, 12 mois puis biannuel :</p>
<p>PLP sanguin Phospho-éthanolamine urinaire</p> <p>Ac anti-Asfotase alfa IgG</p>	<p>- Périnatal/petite enfance : tous les 6 mois puis annuel - Enfance/adulte : à 3 mois puis annuel - Tous les ans et si impression de dégradation clinique</p>

Examen	Fréquence
<p>Radiographies/ EOS</p> <p>Scintigraphie osseuse</p> <p>Densitométrie osseuse</p>	<p>- Enfance : 1/ Poignet et genou : tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuel. (A adapter aux évènements cliniques) 2/ Mb inférieurs (debout en charge quand la marche est acquise), bassin, et rachis dorso-lombaire debout en charge : tous les ans, à adapter à l'état clinique. En technique EOS à partir de 5 ans.</p> <p>- Adulte : bilan du squelette entier par la technique EOS à faire à 18 ans puis selon l'évolutivité et la symptomatologie clinique.</p> <p>Dans les suites d'une fracture : JO, 6 mois, 1 an pour vérifier la consolidation des fissures</p> <p>Tous les 2-3 ans</p>
<p>Scanner cérébral avec charnière</p> <p>IRM de la charnière et médullaire</p>	<p>Formes infantiles : à 6 mois puis selon l'éventuelle déformation du crâne.</p> <p>Étude de la base du crâne Tous les 12-24 mois pour les formes infantiles traitées pendant plusieurs</p>

	années, jusqu'à stabilisation clinique et imagerie (au moins 10 ans).
Explorations respiratoires	En fonction de l'état clinique Pour les formes infantiles : EFR PSG avant l'entrée à l'école (puis 6 ans, 10 ans, 15 ans)
Échographie rénale	Tous les 1 à 3 ans selon évolutivité
Examen ophtalmo avec FO et LAF	Tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis selon la clinique avec au min 1/an

5.6 - Suivi social et scolaire : PAI, ALD, MDPH

5.6.1 - Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

Il est primordial d'assurer une scolarité adaptée aux enfants atteints d'hypophosphatasie. Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) a été instauré par la circulaire n°2003-135 concernant l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de santé. Il peut s'appliquer à partir de l'entrée en crèche jusqu'au lycée.

Il s'agit d'un dispositif qui est le résultat de la concertation entre toutes les personnes concernées : l'enfant lui-même, sa famille, l'établissement d'accueil, les professionnels de santé qui le suivent pour sa pathologie, le professionnel de santé rattaché à la structure d'accueil.

En fonction des besoins thérapeutiques de l'enfant, les modalités particulières de la vie quotidienne dans la collectivité sont précisées : les conditions des prises de repas, les adaptations au quotidien si nécessaire, interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu, les méthodes et les aménagements souhaités.

Concernant la prise en charge médicale : le PAI identifie clairement les prescriptions médicales ainsi que la liste des personnels de l'établissement scolaire habilités à les administrer, le protocole de soins d'urgence, les aménagements horaires en lien avec une prise en charge extérieure durant les heures scolaires (kinésithérapie, orthophonie, psychothérapie...), les aménagements spécifiques (cours d'EPS, sorties scolaires...).

Le document est rédigé par le médecin de la collectivité avec la famille et la personne responsable de l'établissement qui accueille l'enfant (directeur de crèche, d'école...).

Le PAI est généralement établi pour une année scolaire. Il peut être reconduit d'une année sur l'autre (réactualisation). Des modifications peuvent être réalisées en cours d'année selon l'évolution des besoins de l'élève, à la demande de la famille ou de l'équipe éducative.

Références :

Circulaire n° 99-181 du 10 novembre 1999 (Accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période) ;

Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées ;

Décret n° 2005-1752 du 30 décembre 2005, Parcours de formation des élèves présentant un handicap.

5.6.2. Prise en charge ALD

L'HPP peut rentrer dans le cadre d'une Affection Longue Durée (ALD) « Hors liste ».

Bien que l'HPP ne figure pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la prise en charge en tant qu'ALD peut être accordée dans d'autres cas :

- Cas d'une affection grave, caractérisée, ne figurant pas sur cette liste, mais nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (affection hors liste). Il s'agit d'affection de forme évolutive ou invalidante non inscrite sur la liste des 30 maladies.
- Cas de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant résultant de plusieurs affections caractérisées, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (poly-pathologie).

Références :

CSS, art. L. 322-3 et D. 322-1

5.6.3. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

Les MDPH sont des groupements d'intérêt public qui ont été créés par la loi n° 2005-102 du 11 février 2005. Dans chaque département, les MDPH accueillent, informent, accompagnent et conseillent les personnes handicapées et leurs proches, leur attribuent des droits. Plus généralement, elles sensibilisent l'ensemble des citoyens au handicap.

Au sein de la MDPH, la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) décide des droits de la personne handicapée. Pour ce faire, elle se fonde sur l'évaluation réalisée par l'équipe pluridisciplinaire et du plan de compensation proposé.

Missions de la MDPH

- Organiser le fonctionnement de l'équipe pluridisciplinaire, chargée d'évaluer les besoins de compensation de la personne handicapée sur la base de son projet de vie. Elle propose alors un plan personnalisé de compensation du handicap. Cette équipe pluridisciplinaire reste à la disposition des personnes handicapées et de leurs proches ; elle peut être constituée de médecins, d'ergothérapeutes, de psychologues, de spécialistes du travail social, de l'accueil scolaire ou de l'insertion professionnelle, etc...
- Organiser la CDAPH et le suivi de la mise en œuvre de ses décisions, ainsi que la gestion du fonds départemental de compensation du handicap.
- Organiser des actions de coordination avec les dispositifs sanitaires et médico-sociaux.

En pratique, les patients peuvent remplir un formulaire de demande d'aide auprès de la MDPH dont la notice explicative est disponible auprès de chaque MDPH. Les équipes de la MDPH sont à la disposition des personnes handicapées ou de leur représentant pour les aider dans leurs démarches.

6 - Association de patients

Hypophosphatasie Europe a été fondée le 5 mai 2004 par un patient, M. Steve Ursprung. L'association est membre de l'Alliance Maladies Rares depuis 2004. Sa présidente est actuellement Mme Nadège Rallu-Planchais.

Son conseil scientifique international est composé de 12 membres dont la présidente est le Pr Agnès Bloch-Zupan depuis 2008.

Depuis 2004, Hypophosphatasie Europe est un interlocuteur privilégié et impliqué des malades, des familles et des professionnels de santé. Ses objectifs sont de faire connaître la maladie, de favoriser la synergie des compétences et des actions, de financer et/ou de

soutenir des projets de recherche, d'impulser et d'accompagner le développement de thérapies innovantes. Pour ce faire, elle s'est adjoint un conseil scientifique international. Actuellement, les malades sont moins isolés, la maladie est mieux connue, des centres de soins experts existent, ainsi qu'un traitement par remplacement enzymatique pour les formes très sévères à sévères. Il faut néanmoins continuer de veiller à : raccourcir l'errance diagnostique, faciliter la transition enfant/adulte, renseigner les registres, soulager les douleurs physiques et psychologiques, faciliter l'accès au traitement, découvrir de nouvelles alternatives thérapeutiques (y compris la piste potentielle de la thérapie génique).

COORDONNÉES :

Nadège Rallu-Planchais (Présidente) : contact@hypophosphatasie.com

En savoir plus : www.hypophosphatasie.com

Page Facebook : www.facebook.com/Hypophosphatasie-Europe-674308855928766/

Hypophosphatasie Europe, 1242 route des Granges – 74130 Contamine-sur-Arve

Annexe 1 - Formes cliniques d'HPP en fonction de l'âge d'apparition, manifestations cliniques principales et pronostic (réf : Clinical Pediatric Endocrinology, Janvier 2020, Clinical Practice Guidelines)

Forme clinique	Période Apparition des premiers signes	Manifestations cliniques - pronostic
Périnatale sévère - létale	Fœtale - néonatale	Hypominéralisation osseuse diffuse Pièces osseuses non minéralisées Spicules métaphysaires Crâne « fin », côtes grêles Troubles respiratoires, malaises Convulsions pyridoxine - dépendantes Décès précoce sans traitement
Périnatale bénigne - prénatale	Fœtale - néonatale	Os long incurvés Retard de croissance Pronostic favorable
Infantile	< 6 mois	Retard de croissance Signes osseux cliniques/radiologiques Hypercalcémie, hypercalciurie Craniosténose précoce 50% de décès sans traitement (causes respiratoires)
Pédiatrique	6 mois – 18 ans	Perte précoce des dents temporaires et/ou définitives Signes osseux cliniques/radiologiques Hypotonie, anomalie de la démarche Fatigabilité Retard de croissance possible

		Pronostic favorable
Adulte	> 18 ans	<p>Fractures et pseudo fractures (métatarsiens, sous le col fémoral)</p> <p>Ostéomalacie</p> <p>Faible densité osseuse</p> <p>Faiblesse musculaire</p> <p>Myalgie, fatigabilité</p> <p>Arthralgies</p> <p>Céphalées</p> <p>Anomalies dentaires</p> <p>Arthrites aiguës avec présence de microcristaux de pyrophosphate de calcium</p> <p>Pronostic favorable</p>
Odonto-HPP	Concerne tout âge	<p>Perte précoce des dents temporaires et/ou définitives</p> <p>Anomalies du parodonte</p> <p>Anomalies uniquement dentaires</p> <p>Pronostic favorable</p>

Annexe 2 - Iconographies des manifestations radiologiques de l'HPP

Radiographie du genou gauche (face) d'une fille de 28 mois présentant une hypophosphatasie.



La principale anomalie radiologique siège sur les métaphyses, qui présentent des hyperclartés ou lacunes centro-métaphysaires typiques (flèches), dites « en tulipe ». Les épiphyses peuvent aussi être atteintes, d'aspect hétérogène (astérisque).

Radiographie du crâne (profil) chez un garçon de 35 mois présentant une hypophosphatasie.



Il existe de multiples impressions digitiformes ainsi qu'une craniosténose à type d'oxycéphalie, en rapport avec une fusion prématurée des sutures coronales et sagittales (donc non visibles alors qu'elles devraient l'être).

Annexe 3 - Iconographie des manifestations dentaires de l'HPP



Vues cliniques et radiologiques illustrant les nombreuses pertes dentaires (incisives temporaires maxillaires et mandibulaires et canines mandibulaires) chez un garçon de 5 ans, présentant une hypophosphatasie

Annexe 4 - Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été co-coordonné par les Dr. Anya Rothenbuhler (CRM CaP, Paris) et Dr. Geneviève Baujat (CRM MOC, Paris).

Les personnes ayant participé à la rédaction et/ou à la relecture sont :

- Pr. Veronique Abadie, Pédiatre, trouble de l'oralité, Paris
- Pr. Catherine Adamsbaum, Radiologue, Paris
- Dr. Séverine Bacrot, Généticien, Paris
- Dr. Martin Biosse Duplan, Chirurgien-dentiste, Paris
- Pr. Agnès Bloch-Zupan, Chirurgien-dentiste, Strasbourg Centre de référence des maladies rares orales et dentaires O-Rares/Pôle médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Dr. Nathalie Bouchon, Pédiatre en réanimation infantile, Grenoble
- Pr. Karine Briot, Rhumatologue, Paris
- Pr. Valérie Cormier-Daire, Généticien, Paris
- Pr. Françoise Debais, Rhumatologue, Poitiers
- Pr. Federico Di Rocco, Neurochirurgien pédiatrique, Lyon
- Pr. Pascal Houillier, Néphrologue adulte, Paris
- Dr. Bothild Kneverland, Chirurgien-dentiste, Paris
- Mme Anne Le Guennec, Assistante sociale, Paris
- Pr. Agnès Linglart, Endocrino-pédiatre, Paris
- Dr. Ines Mannes, Radiologue, Paris
- Dr. Valérie Merzoug, Radiologue, Paris
- Dr. Sophie Monnot, Généticien, Paris
- Pr. Etienne Mornet, Généticien, Versailles
- Mme Hermine Parker, Psychologue, Paris
- Dr. Giovanna Paternoster, Neurochirurgien pédiatrique, Paris
- Dr. Zaga Pejin, Orthopédiste pédiatre, Paris
- Dr. Valérie Porquet-Bordes, Endocrinopédiatre, Toulouse
- Mme Nadège Rallu-Planchais, Présidente de l'Association HPP Europe
- Mme Julie Rigoudy, Masseur-kinésithérapeute, Annecy
- Pr. Christian Roux, Rhumatologue adulte, Paris
- Pr. Jean Pierre Salles, Endocrinopédiatre, Toulouse
- Dr. Katherine Sanchez Barrueto, Médecin en MPR pédiatre, Paris
- Mr. Steve Ursprung, Vice-président Conseil Scientifique International de l'association Hypophosphatasie Europe
- Dr Véronique Despert, Rhumatologue pédiatre, Rennes

Annexe 5 - Coordonnées des centres experts et de la filière de santé maladies rares OSCAR

Animateur de la filière OSCAR : Pr Agnès LINGLART

Contact : filiere.oscar@aphp.fr

Site : <https://www.filiere-oscar.fr/>

Ce PNDS HPP est coordonné par les médecins

1/ Dr Anya ROTHENBUHLER

Centre de référence coordonnateur CaP, Bicêtre (AP-HP, Paris)

+33145217853

anya.rothenbuhler@aphp.fr

2/ Dr Geneviève BAUJAT

Centre de référence coordonnateur MOC, Necker (AP-HP, Paris)

+33171196418

genevieve.baujat@aphp.fr

Réseau des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate (CaP)

Centre de référence coordonnateur	Agnès	Linglart	agnes.linglart@aphp.fr
--	--------------	-----------------	--

Centres de référence constitutifs

Lyon	Justine	Bacchetta	justine.bacchetta@chu-lyon.fr
Paris Bretonneau	Catherine	Chaussain	catherine.chaussain@parisdescartes.fr
Paris Cochin	Karine	Briot	karine.briot@cch.aphp.fr
Paris Pompidou	Pascal	Houillier	pascal.houillier@inserm.fr
Rouen Caen	Mireille	Castanet	mireille.castanet@chu-rouen.fr
Toulouse	Jean-Pierre	Salles	salles.jp@chu-toulouse.fr

Centres de compétence

Amiens	Karine	Braun	braun.karine@chu-amiens.fr
Angers	Patrice	Rodien	PaRodien@chu-angers.fr

Besançon	Brigitte	Mignot	bmignot@chu-besancon.fr
Brest			
Clermont-Ferrand	Igor	Tauveron	itauveron@chu-clermontferrand.fr
Grenoble	Olivier	Chabre	olivierchabre@chu-grenoble.fr
Lille	Iva	Gueorguieva	Iva.gueorguieva@chru-lille.fr
Limoges	Anne	Lienhardt- Roussie	anne.lienhardt@chu-limoges.fr
Lorient	Catherine	Naud- Saudreau	c.naud-saudreau@ch-bretagne-sud.fr
Marseille	Thierry	Brue	thierry.brue@ap-hm.fr
Montpellier	Cyril	Amouroux	cyril-amouroux@chu-montpellier.fr
Nancy	Bruno	Leheup	b.leheup@chu-nancy.fr
Nantes	Lucie	Figueres	lucile.figueres@chu-nantes.fr
Nice	Nicolas	Chevalier	chevalier.n@chu-nice.fr
Paris Necker	Philippe	Wicart	p.wicart@nck.aphp.fr
Paris Robert Debré	Jean-Claude	Carel	jean-claude.carel@rdb.aphp.fr
Reims	Pierre-François	Souchon	pfsouchon@chu-reims.fr
Rennes	Marc	de Kerdanet	marc.de.kerdanet@chu-rennes.fr
Saint-Etienne	Natacha	Germain-Zito	natacha.germain@chu-st-etienne.fr
Saint Fargeau Ponthierry- CRF Ellen Poidatz			
Strasbourg	Nathalie	Jeandidier	nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr
Tours	Lise	Crinière	lise.crinier@univ-tours.fr

Réseau du centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles (MOC)

Centre de référence coordonnateur Valérie Cormier-Daire valerie.cormier-daie@inserm.fr

Centres de référence constitutifs

Paris Cochin Christian Roux christian.roux@aphp.fr

Paris Lariboisière	Martine	Cohen-Solal	martine.cohen-solal@inserm.fr
--------------------	---------	-------------	--

Centres de compétences

Amiens	Gilles	Morin	gilles.morin@chu-amiens.fr
Bordeaux	Julien	Van-Gils	julien.van-gils@chu-bordeaux.fr
Caen	Alexandra	Desdoits	desdoits.a@chu-caen.fr
Clermont-Ferrand	Christine	Francannet	cfrancannet@clermontferrand.fr
Dijon	Marie	Bournez	marie.bournez@chu-dijon.fr
Grenoble	Julien	Thevenon	JThevenon@chu-grenoble.fr
Lille	Anne	Dieux	anne.dieux@chru-lille.fr
Lyon	Massimiliano	Rossi	massimiliano.rossi@chu-lyon.fr
Marseille	Sabine	Sigaudy	sabine.sigaudy@ap-hm.fr
Montpellier	Marjolaine	Willems	m-willems@chu-montpellier.fr
Nancy	Pierre	Journeau	p.journeau@chru-nancy.fr
Nantes	Bertrand	Isidor	bertrand.isidor@chu-nantes.fr
Paris Trousseau	Hina	Simonnet	hina.simonnet@aphp.fr
Poitiers	Françoise	Debiais	francoise.debiais@chu-poitiers.fr
Rennes	Mélanie	Fradin	melanie.fradin@chu-rennes.fr
Rouen	Alice	Goldenberg	alice.goldenberg@chu-rouen.fr
Saint-Etienne	Isabelle	Courtois	isabelle.courtois@chu-st-etienne.fr
Strasbourg	Elise	Schaefer	elise.schaefer@chru-strasbourg.fr
Toulouse	Thomas	Edouard	thomas.edouard@chu-toulouse.fr
Tours	Thierry	Odent	thierry.odent@univ-tours.fr

L'hypophosphatasie est une pathologie relevant également de la Filière TETE COU (<https://www.tete-cou.fr/>) et du Réseau O-Rares (<https://www.o-rares.com>).

Annexe 6 - Argumentaire

Thème	Source	Commentaires
Physiopathologie de l'HPP	Hypophosphatasia and the Role of Alkaline Phosphatase in Skeletal Mineralization, Whyte et al. 1994, <i>Endocrine Reviews</i> (15)4, 439-461.	Description des rôles de la phosphatase alcaline et implication moléculaire dans l'HPP. Expression clinique très variable, de la forme périnatale létale à la forme modérée. Intérêt du diagnostic prénatal.
Physiopathologie de l'HPP et classification clinique	Alkaline phosphatase deficiency in cultured skin fibroblasts from patients with hypophosphatasia: comparison of the infantile, childhood, and adult forms, Whyte et al, <i>JCEM</i> , Vol 57, Issue 4, 1 October 1983, Pages 831–837.	Étude de l'activité de la phosphatase alcaline de fibroblastes cutanés d'une population de 17 patients HPP (forme infantile, juvénile, adulte) comparée à 22 contrôles : déficit significatif de l'activité enzymatique chez les HPP, avec une expression très variable.
Prévalence de l'HPP en France selon la forme clinique	A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population, <i>Annals of human genetics</i> , E. Mornet May 2011.	Estimation de la prévalence de l'HPP sévère à 1/300 000, et jusqu'à 1/6370 pour la forme modérée sur la base des cas enregistrés en France entre 2000 et 2009.
Formes cliniques, conseil génétique	Hypophosphatasia, Mornet, <i>Orphanet Journal of rare diseases</i> 2007, 2:40.	Formes cliniques variables en fonction de l'âge au diagnostic : forme périnatale létale, périnatale bénigne, infantile, juvénile, adulte, odonto-HPP. Conseil génétique important mais difficile devant la variabilité génétique des mutations.
Formes cliniques périnatales bénignes	Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review), Wenkert et al. <i>Journal</i>	Étude de 17 cas d'HPP de forme prénatale bénigne : observation d'une amélioration de la minéralisation osseuse et des

	of bone and mineral research 26(10) 2389-2398.	déformations squelettiques au cours du 3 ^{ème} trimestre de grossesse. Importance de l'expertise échographique pour identifier les formes sévères au plus tôt pour initier un traitement spécifique. Prudence dans le pronostic des formes anténatales tardives pouvant s'améliorer en post natal.
Diagnostic prénatal, conseil génétique	Hypophosphatasia: molecular testing of 19 prenatal cases and discussion about genetic counseling, Simon-Bouy et al. Prenatal Diagnosis Volume 28 Issue 11 November 2008 pages 993-998.	Étude de 19 cas de diagnostic prénatal d'HPP sur des critères échographiques, sans notion d'antécédents familiaux d'HPP. Du fait d'un continuum entre les différentes formes cliniques, il reste parfois difficile de distinguer les formes prénatales sévères et bénignes. La génétique moléculaire permet de cibler quelques mutations correspondant aux formes sévères.
Imagerie des formes périnatales létales	Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia, Zankl et al American Journal of medical genetics Volume 146A Issue 9 May 2008 pages 1200-1204.	Le diagnostic prénatal de l'HPP périnatale létale est difficile, du fait des similitudes avec les diagnostics différentiels : ostéogénèse imparfaite type II, achondrogénèse, hypochondrogénèse. Cas clinique de l'échographie à 18 SA d'une femme enceinte de 22 ans. Signes échographiques évocateurs d'HPP : faible densité osseuse, défaut d'ossification de la voûte crânienne, corps vertébraux thoraciques non ossifiés, démarcation nette entre vertèbres ossifiées et non ossifiées, membres incurvés, métaphyses déformées, éperons osseux.

Éléments radiographiques prénataux	Specific osseous spurs in a lethal form of hypophosphatasia correlated with 3D prenatal ultrasonographic images, Sinico et al. Prenatal diagnosis Volume 27 Issue 3 pages 222-227 March 2007.	Étude d'un cas de diagnostic prénatal d'HPP chez une femme enceinte âgée de 22 ans à 12SA : os courts, éperons osseux aux membres inférieurs. Les radiographies post-mortem ont retrouvé des diaphyses irrégulières, des corps vertébraux non ossifiés, côtes hypoplasiques, absence d'ossification de la voûte crânienne.
Apport de l'imagerie	Hypophosphatasia: the contribution of imaging, A. Linglart et al, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S74-5S79.	Le déficit de minéralisation et la fragilisation de l'os de l'HPP sont détectables en imagerie et sont différentes des autres pathologies hypominéralisantes. L'imagerie est fondamentale pour le diagnostic des complications de l'HPP. Importance des signes métaphysaires : défaut de minéralisation métaphysaire, impression digitiforme, pseudo fractures.
Apport de l'imagerie, validation d'un score radiographique	Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale, Whyte et al., J Bone Miner Res 2018 May;33(5):868-874.	Validation d'un score « Radiographic Global Impression of Change » (RGI-C) pour explorer les modifications squelettiques radiographiques de l'HPP sévère chez l'enfant.
Apport de l'imagerie	Clinical Images: A Cloudy Skull- Hypophosphatasia as Reason for Copper-Beaten Skull, Poryo et al., Neuropediatrics 2016 Dec 4;47(6):410-411.	Cas clinique d'un nouveau-né de 17 mois avec HPP infantile sous Asfotase alfa : en radiographie, aspect de crâne « nuageux », en IRM, impression digitiforme, avec fusion précoce des sutures sagittales et coronales

		en rapport avec l'HPP, malgré l'enzymothérapie.
HPP et hypophosphatasémie, imagerie	Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia, McKiernan et al. Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research 29(7), 1651-1660.	Étude rétrospective portant sur 269 cas d'hypophosphatasémie dont 1 cas pédiatrique. Confirmation diagnostique d'HPP chez cet enfant. Proportion élevée d'autres causes de baisse de PAL : chondrocalcinose, périarthrite, enthésopathies, hyperostose squelettique diffuse idiopathique.
Forme néonatale	A Newborn with No Bones: Neonatal Hypophosphatasia with Respiratory Distress, Sheikh et al. The Journal of Pediatrics 188, 306.	Cas clinique : naissance par césarienne à terme d'un nouveau-né, ayant présenté un polyhydramnios à l'échographie, des membres courts, dysplasie squelettique, poumons hypoplasiques. Détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation invasive. Découverte d'un taux faible de PAL, et confirmation du diagnostic d'HPP par génétique moléculaire. Introduction d'un traitement par Asfotase Alfa à J5 de vie.
Forme néonatale	Neonatal lethal hypophosphatasia: A case report and review of literature, Castells et al., Medicine (Baltimore) 2018 Nov;97(48):e13269.	Cas clinique d'un nouveau-né né à 37 SA, suspicion anténatale d'achondroplasie. Diagnostic biochimique d'HPP, décision d'introduire un traitement par Asfotase alfa à J3. Décès à J4 avant de recevoir le traitement.
Formes cliniques périnatales et infantiles	Perinatal and infantile hypophosphatasia : clinical features and treatment, G. Baujat et	Description clinique des formes périnatales (létales et non létales) et les formes infantiles (1ers signes cliniques avant 6 mois). HPP de

	al, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S61-5S65.	forme périnatale à évoquer devant une atteinte respiratoire sévère dès la naissance, des convulsions, une hypotrophie et une grande hypotonie. HPP de forme infantile à évoquer devant déformations précoces du pectus, des difficultés alimentaires, des infections respiratoires répétées, une hypercalcémie, et/ou la constitution précoce d'une craniosténose.
Formes infantiles	Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years' experience with 173 pediatric patients, Whyte et al, Bone Volume 75 June 2015 pages 229-239.	Étude portant sur 173 cas pédiatriques d'HPP (38 odonto-HPP, 53 HPP juvénile modérée, 58 HPP juvénile sévère, 13 HPP infantile). Description des présentations cliniques des différentes formes, complications et pronostic.
Formes pédiatriques	Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children, Vogt et al., Orphanet J Rare Dis. 2020 Aug 18;15(1):212.	Étude sur 50 enfants HPP (4 formes périnatales, 17 infantiles, 29 pédiatriques) : âge médian lors des 1ers signes cliniques était de 3 mois ½, âge médian au diagnostic était de 13 mois. Signes les plus communs : déficit moteur, troubles de la minéralisation, perte précoce des dents, douleur musculosquelettique, craniosténose.
Évolution naturelle de l'HPP chez l'enfant	Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center, Whyte et al. Bone 93, 125-138.	Étude de la croissance de 101 enfants HPP (28 odonto-HPP, 28 formes modérées, 37 sévères, 8 infantiles). Description de l'histoire naturelle : maladie chronique, complications évolutives, décalage de croissance persistant mais stable par rapport à la population

		contrôle, croissance progressive mais moindre que la population contrôle.
Évolution naturelle de l'HPP chez l'enfant	Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study, Whyte et al., The Journal of Pediatrics 2019 Jun;209:116-124.	Étude rétrospective sur 48 enfants de 7 pays différents avec HPP périnatale ou infantile : morbi-mortalité élevée dans les cas associant HPP et convulsions vitamine B6-dépendantes dans les 5 premières années de vie.
Particularités de l'HPP chez l'enfant et l'adolescent	Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment, A. Rothenbuhler et al., Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S66-5S70.	Les symptômes cliniques sont très divers dans leur présentation, leur sévérité et leur évolution. Forme juvénile : 1ers signes avant l'âge de 18 ans. Atteintes osseuse et dentaire sont les mieux connues, ainsi que les manifestations musculaires et articulaires à cet âge (fatigabilité, douleur). Efficacité de l'enzymothérapie dans la forme néonatale sévère. Pas de démonstration de son efficacité dans la forme juvénile.
Formes atypiques de l'adolescent et de l'adulte	Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment, Bianchi et al. Osteoporosis International Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. Osteoporos Int. 2020 Aug;31(8):1445-1460.	Présentation clinique atypique à l'adolescence : exfoliation dentaire avec racine intacte, perte dentaire prématurée, hypoplasie de l'émail, perte de l'os alvéolaire, ostéomyélite chronique non bactérienne ou multifocale, douleur et tuméfaction osseuses, douleur et fatigabilité musculosquelettique, petite taille. Chez l'adulte : fractures, douleur (douleur plantaire liée à des fractures des métatarses, douleur de cuisse liée à des fractures fémorales), retard de consolidation, faible

		minéralisation osseuse, chondrocalcinose, douleur musculaire chronique, céphalées, néphrocalcinose, néphrolithiase.
Formes adultes	Adult hypophosphatasia, Briot et al., Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S71-5S73.	Entrée dans la maladie à l'âge adulte par des fractures multiples (métatarses et fémurs) avec risque de pseudarthrose, et pathologies articulaires par dépôts de micro-cristaux. Peu de signes respiratoires et neurologiques.
Formes adultes	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.	Cas clinique d'une femme de 53 ans, fractures métatarsiennes répétées depuis l'âge de 21 ans, perte dentaire précoce dans l'enfance et trouble de la marche. Découverte de PAL abaissée, suspicion HPP. Importance de connaître les différentes manifestations cliniques possibles pour ne pas méconnaître le diagnostic d'HPP adulte.
Formes adultes	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.	Étude des profils cliniques, génétiques, biochimiques de 19 adultes HPP (2 formes d'apparition infantile, 6 formes pédiatriques, 10 formes adultes, 1 asymptomatique). Les fractures et les anomalies dentaires sont les signes les plus fréquents, puis la fatigue. Les patients avec mutations bialléliques présentent les signes les plus sévères.
Formes adultes	Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry, Seefried et al., J Bone Miner Res. 2020 Jul 12.	Étude de la qualité de vie de 304 adultes HPP (âge médian 48 ans), 38% avaient plus de 5 signes cliniques, 62% avaient au moins eu une fracture/pseudofracture. Quel que soit

		l'âge d'installation de la maladie, la qualité de vie du patient est impactée par l'HPP.
Formes cliniques, variabilité clinique	Hypophosphatasia, Mornet et al. Metabolism clinical and experimental, Volume 82 pages 142-155, May 2018.	La corrélation génotype-phénotype reste imparfaite, implication probable de facteurs environnementaux et phénomènes génétiques modulant la sévérité clinique. Les formes sévères d'HPP sont plus rares que les formes modérées, et sont plus souvent liées à une transmission récessive.
Formes cliniques	Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment, Bangura et al., J Bone Miner Res. 2020 Jul 12.	Revue des différentes formes cliniques d'HPP réparties en 7 sous-types : périnatale bénigne, périnatal létale, infantile, pédiatrique, adulte, odontoHPP, et pseudoHPP. Importance de la formation des spécialités médicales concernées, devant le risque d'errance médicale et retard diagnostique et thérapeutique.
Variabilité intra-familiale	Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia, Hofmann et al, European journal of human genetics (2014) 22, 1160–1164.	Revue d'une famille dont les 2 parents sont hétérozygotes pour une mutation et leurs 4 enfants (1 sain, 1 hétérozygote sain, 2 hétérozygotes composés). Variabilité intrafamiliale marquée, rendant la corrélation génotype-phénotype difficile. Importance de s'adresser à une équipe multidisciplinaire expérimentée pour le conseil génétique dans les familles à risque.
Aspects cliniques des différentes formes d'HPP	Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults, K.E. Berkseth et al, Bone Volume 54, Issue 1, May 2013, page 21-27.	Étude des différentes manifestations cliniques d'HPP chez 22 adultes diagnostiqués HPP : douleur

		musculosquelettiques, fractures multiples, chondrocalcinose, problèmes buccodentaires sont les signes les plus fréquents, ainsi que la lenteur à la cicatrisation osseuse, le retard de consolidation.
Évolution et progression des manifestations cliniques	Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review, Szabo et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 14(1), 85.	Revue de la littérature regroupant 283 études portant sur 265 patients HPP suivis depuis plus d'un an. Age médian de l'apparition des signes : problèmes respiratoires 0,3 an, anomalies crâniennes 1 an, perte dentaire 10 ans, fracture 43 ans, douleur 44 ans.
Évaluation diagnostique	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.	Recommandations générales pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi de l'HPP, basées sur la littérature internationale et les recommandations de la société japonaise d'endocrinologie pédiatrique.
Évaluation diagnostique	Hypophosphatasia, Linglart et al., Curr Osteoporos Rep 2016 Jun ;14(3) :95-105.	HPP est une maladie qui touche chaque âge sous différentes formes, délai diagnostic peut être retardé. Mais la prise en charge doit être rapide et accessible (Asfotase alfa) pour être optimale, pour les formes précoces.
Diagnostic biologique	Laboratory diagnosis of hypophosphatasia, Gennero et al, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S57-5S60.	Importance de l'analyse précise de l'activité de la phosphatase alcaline circulante sérique. Son interprétation doit être confrontée aux données cliniques et radiologiques, et ses normes varient en fonction de l'âge. La mesure d'un taux élevé de phosphate de

		pyridoxal, substrat de l'ALP, est utile pour conforter le diagnostic d'HPP.
Marqueurs biologiques	Relationship between serum alkaline phosphatase and pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia, Iqbal et al. Clinical Science 94(2), 203-206.	Exploration du taux de Pyridoxal 5 phosphate (PLP) et PAL chez 4 cas de HPP. Les taux de PLP sont élevés pour tous les cas de HPP, une corrélation négative significative entre PLP et PAL a été retrouvée.
Marqueurs biologiques	Could Alerting Physicians for Low Alkaline Phosphatase Levels Be Helpful in Early Diagnosis of Hypophosphatasia? Deeb et al. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology Volume 10 Issue 1 pages 19-24.	Les laboratoires d'analyses médicales n'indiquent pas tous de fourchette basse pour les valeurs de phosphatase alcaline, alors qu'ils indiquent comme anormal un taux trop élevé. Nécessité d'alerter les biologistes et médecins sur les taux faibles de PAL comme porte d'entrée pour évoquer le diagnostic d'HPP.
Marqueurs biochimiques	Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology, Whyte et al, Bone Volume 110 May 2018 pages 96-106.	Étude des marqueurs biochimiques sur 165 enfants : taux subnormal de phosphatase alcaline osseuse spécifique sérique, taux élevé de phosphate de pyridoxal, taux élevé de pyrophosphate inorganique urinaire. La puberté ne modifie pas le taux de phosphate de pyridoxal.
Diagnostic et conduite à tenir	Hypophosphatasie : diagnostic et conduite à tenir, Audran et al. Revue du Rhumatisme monographies, Volume 78 Issue 4 pages 267-273 Septembre 2011.	Expression clinique variable, différentes formes selon l'âge. Biologie essentielle au diagnostic. Signes osseux visibles en radiographie. Analyse moléculaire permet de retrouver des mutations caractéristiques dans 95% des cas, plus de 200 mutations identifiées. Conseil génétique important et

		difficile en raison du mode de transmission variable et de l'expressivité variable de la maladie.
HPP : diagnostic difficile, parcours des patients	Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry, Höglér et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2019)20:80.	Étude internationale observationnelle sur 269 patients (enfants et adultes) issus de 11 pays différents entre 2015 et 2017 : Chez l'enfant, les premiers signes cliniques apparaissent en moyenne vers le 7 ^{ème} mois, alors que le diagnostic était porté 12 mois après. Chez l'adulte, les manifestations survenaient vers l'âge de 37 ans, et la diagnostic 10 ans plus tard. Les signes cliniques les plus fréquents étaient la perte dentaire précoce, les difficultés d'alimentation, les déformations osseuses chez l'enfant ; et la douleur, les fractures et leur défaut de cicatrisation chez l'adulte.
Mise au point : HPP en 2017	Hypophosphatasia: An overview for 2017, Whyte et al, Bone Volume 102 September 2017 Pages 15-25.	Revue de la physiopathologie de l'HPP, description des formes cliniques, diagnostic moléculaire, prise en charge. Importance de l'enzymothérapie spécifique recombinante approuvée depuis 2015.
Mise au point : HPP au Canada	Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management, Khan et al., Osteoporos Int 2019 Jul;30(7):1541.	Revue de la littérature : rappel de la physiopathologie, diagnostic et prise en charge.
Diagnostic différentiel	Mild hypophosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: bent but not broken, Pauli et al. American Journal of	Suspicion échographique in utero d'ostéogénèse imparfaite type III à 25SA. Après une naissance à 37SA, amélioration spontanée progressive de l'angulation des

	medical genetics Volume 86 Issue 5 October 1999 pages 434-438.	membres, amélioration de la densité osseuse des membres et du crâne. Il s'agit d'un cas d'HPP de forme périnatale d'évolution favorable/bénigne.
Diagnostic différentiel	Hypophosphatasia, E. Mornet et al, Genereviews, Nov 2007 update Fev 2016.	En fonction de l'âge: - In utero : ostéogénèse imparfaite, dysplasie campomélique, chondrodysplasie - A la naissance : ostéogénèse imparfaite, dysplasie thanathophore, dysplasie campomélique, chondrodysplasie - Enfance : ostéogénèse imparfaite, dentinogénèse imparfaite, dysostose cléido-crânienne, syndrome de Stuve-Wiedemann, syndrome de Cole-Carpenter, syndrome de Hadju-Cheney, ostéoporose juvénile idiopathique, ostéodystrophie rénale - Adulte : ostéoarthrite, ostéopénie-porose, dentinogénèse imparfaite, maladie parodontale.
Diagnostic différentiel	Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives, Offiah et al., Pediatr Radiol 2019 Jan;49(1):3-22.	Diagnostiques différentiels radiologiques : ostéogénèse imparfaite, dysplasia campomélique, achondrogénèse / hypochondrogénèse, dysplasie cleido-cranienne, dysplasie thanathophore.
Craniosténose	Craniosynostosis and hypophosphatasia, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S89-5S92, F. Di Rocco et al.	L'HPP peut entraîner la fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes entraînant une disproportion cranio-encéphalique. Les principales atteintes associées à l'HPP sont la perte

		isolée de la suture sagittale (scaphocéphalie) ou associée aux sutures coronales (oxycéphalie), voire aussi aux lambdoïdes (pansynostose). Ces craniosténoses s'accompagnant de risques fonctionnels potentiellement graves, leur diagnostic doit être précoce et amener à une prise en charge en milieu spécialisé.
Craniosténose	Craniosynostosis and metabolic bone disorder. A review, F. Di Rocco et al, Neurochirurgie, Volume 65, Issue 5, Novembre 2019, Pages 258-263.	La craniosténose dans l'HPP peut être sévère et avoir des conséquences morphologiques et fonctionnelles importantes. Le diagnostic doit être précoce et permettre une prise en charge adaptée en milieu spécifique. La craniosténose dans l'HPP est plus grave que la craniosténose sans HPP, car elle est progressive avec un risque évolutif et un risque de récurrence, nécessitant une surveillance prolongée.
Atteintes dentaires	Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders, Bloch-Zupan et al., Arch Pediatr. 2017 May;24(5S2):5S80-5S84.	Atteinte de tous les tissus minéralisés de la dent : l'émail, la dentine, le cément et l'os alvéolaire selon un gradient proportionnel à la sévérité de la maladie. Anomalie la plus fréquente à connaître : perte précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans, puis éventuellement de dents permanentes. Nécessité d'une prise en charge bucco-dentaire adaptée en coordination avec les centres de référence et de compétences.

Atteintes dentaires	Orodental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia, A. Reibel et al, Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:6.	Les atteintes dentaires les plus fréquentes sont : perte précoce (avant l'âge de 1 an), perte des dents postérieures, inflammation gingivale, impaction, déficit d'éruption dentaire, atrophie de l'os alvéolaire. Il existerait une corrélation entre la sévérité du phénotype dentaire et le taux de PAL sériques. Importance du rôle du dentiste pédiatrique qui est parfois le 1 ^{er} professionnel à rencontrer les jeunes patients avec des formes d'HPP modérées.
Atteintes dentaires	Novel molecular cues for dental defects in hypophosphatasia, Melms et al. Experimental cell research (2020) 112026.	Les manifestations dentaires peuvent être variables. In vitro, l'inhibition de l'activité de la phosphatase alcaline non spécifique des cellules de la pulpe dentaire peut entraîner une modification de la différenciation ostéogénique et altérer les voies de signalisation neuronales, engendrant une inflammation, un turnover rapide de la matrice extra cellulaire, et donc une dégradation précoce.
Atteintes dentaires	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.	Étude portant sur 16 cas d'odonto-HPP et 36 cas d'HPP non odonto-HPP. Les patients avec odonto-HPP présentaient une perte précoce des dents et une exfoliation beaucoup plus fréquente, et une hypominéralisation dentaire marquée. Le taux de PAL était plus élevé de manière significative chez les odonto-HPP.

Atteintes dentaires	Hypophosphatasia and the importance of the general dental practitioner - a case series and discussion of upcoming treatments, Feeney et al. British Dental Journal 224(12) 937-943.	Importance du rôle des dentistes dans la reconnaissance des manifestations dentaires de l'HPP. Nécessité d'une collaboration avec un centre de référence.
Atteintes dentaires	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.	Étude rétrospective sur 9 patients adultes diagnostiqués HPP : le délai de confirmation diagnostique était de 46 ans en moyenne après l'apparition des premiers problèmes dentaires, et 27 ans après la première fracture.
Atteintes dentaires	Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth. A clinical and laboratory study of seven cases, Beumer et al. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology Volume 35 Issue 5 pages 631-640.	Étude portant sur 7 enfants HPP infantile : tous ont présenté une perte précoce des dents, avec exfoliation. L'histologie a retrouvé un déficit de la cémentogenèse et dentinogenèse.
Diagnostic différentiel des atteintes dentaires de l'HPP	Premature loss of primary teeth with gingival erythema: An alert to dentist, Devi et al. Journal of oral and maxillofacial pathology 2015 Volume 19 Issue 2 pages 271.	Diagnostic différentiel. Cas clinique d'une enfant âgée de 4 ans présentant un érythème gingival diffus, saignant au contact, avec mobilité dentaire. Biopsie en faveur d'une histiocytose langerhansienne.
Implication des dentistes dans la prise en charge de l'HPP	Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs – a dental surgeon perspective, A. Bloch-Zupan, International Journal of Paediatric Dentistry 2016; 26: 426–438.	Les dentistes sont en 1 ^{ère} ligne pour dépister les manifestations dentaires de l'HPP : Tous les tissus dentaires peuvent être touchés, perte précoce des dents, déminéralisation de l'os alvéolaire, email, gencive, cément. Nécessité de former les dentistes au dépistage et au traitement de ces manifestations cliniques, pour assurer une

		prise en charge coordonnée avec les centres de référence où sont suivis ces patients.
Atteintes rénales	Renal impairment in hypophosphatasia, J. Bachetta, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S93-5S95.	Les atteintes rénales de l'HPP sont diverses : hypercalciurie, néphrocalcinose et insuffisance rénale chronique après hypercalcémie/hypercalciurie ou après exposition à des toxiques. Les objectifs de la prise en charge impliquent une réduction des apports, limitation de l'absorption intestinale calcique, une diminution de l'activité ostéoclastique. L'utilisation de diurétiques thiazidiques pourrait permettre de diminuer la calciurie et favoriser la minéralisation osseuse.
Signes neurologiques	Neurological symptoms in Hypophosphatasia, Colazo et al, Osteoporosis International Volume 30 Issue 2 pages 469-480 February 2019.	Étude rétrospective sur 82 patients HPP (17 adultes, 65 enfants) portant sur les signes cliniques : les plus fréquents concernent les os, les dents et les muscles. Les symptômes extrasquelettiques sont : asthénie, céphalées, troubles du sommeil, vertige, dépression, neuropathie, anxiété, dépression, hypoacousie, convulsions, troubles de la mémoire acouphènes, malaise, trouble de l'attention et hyperactivité.
Signes neurologiques	Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures, 2014 De Roo et al. Molecular Genetics and Metabolism 111(3), 404-407.	Cas clinique : enfant né à 38SA, présente des convulsions généralisées à partir de J3, résistantes au phénobarbital et midazolam. Suspicion d'HPP devant un très faible taux de PAL, et taux élevé plasmatique et urinaire de

		phosphoéthanolamine. Pas d'anomalies squelettiques retrouvées. Décès à J77 de vie. Découverte d'une mutation hétérozygote c.668G>A.
Signes neurologiques	Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene, 2007 Baumgartner-Sigl et al. Bone 40(6), 1655-1661.	Cas clinique d'un nourrisson de 7 mois présentant une HPP avec épilepsie pyridoxine-dépendante, sans anomalies osseuses. Décès à 9 mois de détresse respiratoire aiguë. Mauvais pronostic des nouveau-nés avec épilepsie pyridoxine-dépendante, nécessitant l'exploration du taux de PAL (décès dans les 18 premiers mois de vie).
Signes neurologiques	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.	Cas clinique d'un nouveau-né de 1 mois, né à 39 SA de parents apparentés. Examen prénatal normal. Épilepsie résistante au traitement et détresse respiratoire aiguë à partir de J1. Membres courts, déminéralisation osseuse à la radiographie, néphrocalcinose à l'échographie. Découverte d'une mutation homozygote p.267_268delHF du gène <i>ALPL</i> .
Signes neurologiques	Hypophosphatasia mimicking hypoxic-ischaemic encephalopathy: early recognition and management, Picton et al., Archives of Disease in Childhood 2020 0:1-3.	Présentation initiale atypique d'HPP par hypotonie à la naissance. Cas Clinique d'un nouveau-né né à 36 SA, avec suspicion anténatale d'HPP. Hypotonie avec détresse respiratoire aiguë et convulsions à la 1 ^{ère} heure de vie. Diagnostic confirmé d'HPP,

		introduction d'enzymothérapie à J4 permettant une amélioration clinique rapide.
Signes neurologiques	Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures, Belachew et al., JIMD Rep 2013;11:17-24.	Cas Clinique d'un nouveau-né de 2 mois, HPP sévère, convulsions répondant à la Vitamine B6. Arrêt des convulsions sous Asfotase alfa, permettant le sevrage en Vitamine B6.
Signes neurologiques	Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability, Balasubramaniam et al., J Inherit Metab Dis 2010 Dec;33 Suppl 3:S25-33.	Cas cliniques sur 2 nouveau-nés avec HPP périnatale, encéphalopathie épileptique avec convulsions réfractaires à la Vitamine B6 (décès à 5 semaines de vie, et à 7 jours de vie). Nécessité d'explorer les PAL devant toute épilepsie réfractaire du nouveau-né.
Manifestations osseuses	Bone mineral density and fracture risk in adult patients with hypophosphatasia, Genest et al., Osteoporos Int 2020 Sep 2.	Étude de 104 adultes HPP (âge moyen 46 ans) : la densité minérale osseuse des adultes HPP n'est pas systématiquement réduite. Une densité minérale osseuse lombaire élevée serait associée à un risque élevé de fracture, alors que la densité minérale osseuse de hanche n'influence pas la sévérité de la maladie.
Manifestations rhumatologiques, inflammatoires	How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? Beck et al. Rheumatology International 29(3), 229-238.	Rôle des dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium dihydratés dans les articulations, os, et tissus mous dans la génération d'inflammation chronique.

Thème	Source	Commentaires
Formes cliniques, conseil génétique	Hypophosphatasia, Mornet Orphanet Journal of rare diseases 2007, 2:40.	Formes cliniques variables en fonction de l'âge au diagnostic : forme périnatale létale, périnatale bénigne, infantile, juvénile, adulte, odonto-HPP. Conseil génétique important mais difficile devant la variabilité de la mutation.
Génétique moléculaire	Hypophosphatasia, E. Mornet, Metabolism, Clinical and experimental, Volume 82, P142-155, Mays 01, 2018.	Panel de plus de 340 mutations du gène <i>ALPL</i> induisant un phénotype très hétérogène. Observation imparfaite d'une corrélation génotype-phénotype, implication de facteurs environnementaux et génétiques pouvant expliquer les différences.
Génétique moléculaire	A case of perinatal hypophosphatasia with a novel mutation in the <i>ALPL</i> gene: clinical course and review of the literature, Oyachi et al., Clin pediatr Endocrinol 2018;27(3):179-186.	Cas clinique d'un nouveau-né né à 41 SA, convulsions apparues à J2, déminéralisation osseuse, suspicion d'HPP périnatale sévère. Découverte d'une nouvelle mutation hétérozygote d' <i>ALPL</i> c.1559delT/p.Ser188Pro confirmant le diagnostic. Introduction d'Asfotase alfa à J6 : amélioration clinique permettant une sortie à J184.
Génétique moléculaire	Molecular and clinical analysis of <i>ALPL</i> in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia, Tenorio et al., Am J Med Genet A 2017 Mar;173(3):601-610.	Étude de 83 cas d'HPP : mutations du gène <i>ALPL</i> découvertes chez 36 patients, 11 nouvelles mutations découvertes (7/11 de transmission autosomique dominante, 4/11 état homozygote).
Génétique moléculaire	Genetics of hypophosphatasia, Mornet Archives de pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplement 2 May 2017, Pages 5S51-5S56.	La maladie HPP est due aux mutations du gène <i>ALPL</i> codant pour la phosphatase alcaline non tissu-spécifique (TNSALP). La

		grande variété de mutations faux-sens et l'effet dominant négatif de certaines mutations expliquent une grande part de l'hétérogénéité clinique. Les allèles sont classés selon leur sévérité et leur effet dominant négatif, cela permet de proposer des explications moléculaires au mode de transmission dominant. La génétique moléculaire permet de montrer deux formes distinctes d'HPP : l'HPP sévère, récessive et rare, et l'HPP modérée, récessive ou dominante, beaucoup moins rare et probablement sous-diagnostiquée.
Génétique moléculaire	Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations, Mornet Subcell Biochem 2015;76:25-43.	Exploration de la corrélation entre la sévérité de la forme clinique et le type de mutation entraînant un défaut d'activité enzymatique. Bonne corrélation in vitro entre l'activité enzymatique de la protéine mutante sous mutagénèse contrôlée et la sévérité de l'HPP.
Génétique moléculaire	Compound heterozygosity of two functional null mutations in the <i>ALPL</i> gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia, Hofmann et al., Bone 2013 Jul;55(1):150-7.	Cas clinique d'un nouveau-né né à terme avec HPP périnatale, apparition d'apnées et convulsions, intubation à J2. L'IRM montre une dégradation cystique du cortex et substance blanche, destruction globale du parenchyme. Décès à 10 semaines par encéphalopathie progressive. L'analyse génétique retrouve 2 mutations hétérozygotes p.R223W et p.Y441X, sans aucune activité in vitro.

Génétique moléculaire et conseil génétique	Clinical utility gene card for: Hypophosphatasia – update 2013, E. Mornet et al., European Journal of Human Genetics (2014) 22.	Mise au point sur la génétique moléculaire et le conseil génétique. Importance du conseil génétique au sein des familles à risque, participation de la génétique moléculaire sur l'identification de la forme clinique et conséquences sur la prise en charge.
Génétique moléculaire et conseil génétique	Hypophosphatasia, E. Mornet et al, Genereviews, Nov 2007 update Fev 2016.	Modalités du conseil génétique concernant les grossesses à risque, les parents ou fratrie d'un cas, importance de l'identification de la mutation et du mode de transmission.
Conseil génétique	Discordant fetal phenotype of hypophosphatasia in two siblings, Ikenoue et al., Am J Med Genet A 2018 Jan;176(1):171-174.	Cas clinique d'une femme enceinte à 2 reprises : 1er cas : micromélie foetale avec fausse couche spontanée à 21 SA, examen post-mortem en faveur d'une HPP létale, mutation hétérozygote du gène <i>ALPL</i> ; 2ème cas 4 mois plus tard : os courts en anténatal, naissance à 41 SA, PAL<5UI/L, introduction d'Asfotase alfa dès la naissance. Importance du conseil génétique, meilleure prise en charge des grossesses suivantes.
Conseil génétique	Prenatal diagnosis of familial lethal hypophosphatasia using imaging, blood enzyme levels, chorionic villus sampling and archived fetal tissue, Suzumori et al, The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, Volume 37 Issue 10 October 2011 Pages 1470-1473.	Cas clinique d'une femme japonaise âgée de 33 ans, avec 2 antécédents d'anomalies osseuses foetales. L'étude montre que le fœtus était porteur de la mutation c.1559delT et que chacun des parents étaient hétérozygotes pour cette mutation. L'analyse génétique permet d'identifier la nature de la mutation, et le conseil génétique permet aux

		parents d'envisager une future grossesse plus sereinement, car il est possible de cibler les mutations les plus sévères.
Diagnostic prénatal, conseil génétique	Hypophosphatasia: molecular testing of 19 prenatal cases and discussion about genetic counseling, Simon-Bouy et al. Prenatal Diagnosis Volume 28 Issue 11 November 2008 pages 993-998.	Étude de 19 cas de diagnostic prénatal d'HPP sur des critères échographiques, sans notion d'antécédents familiaux d'HPP. Du fait d'un continuum entre les différentes formes cliniques, il reste parfois difficile de distinguer les formes prénatales sévères et bénignes. La génétique moléculaire permet de cibler les mutations correspondant aux formes sévères.
Exploration de la mutation du gène <i>ALPL</i>	Genetic analysis of adults heterozygous for <i>ALPL</i> mutations, A. Taillandier et al., Journal of Bone and Mineral Metabolism volume 36, pages 723-733 (2018).	Étude portant sur une cohorte de 61 patients présentant une mutation du gène <i>ALPL</i> , sans symptomatologie d'HPP systématiquement avérée. La moitié des patients présentaient des mutations avec un effet dominant négatif. Chez 32 patients, l'analyse NGS a retrouvé 12 gènes impliqués dans des diagnostics différentiels d'HPP ou des gènes modificateurs. Le génotype hétérozygote G/C de COL1A2 pourrait être un gène modificateur d'HPP, et qu'une partie des patients hétérozygotes pour les mutations du gène <i>ALPL</i> présenteraient des signes cliniques non spécifiques, qui ne sont pas attribuables à leur hétérozygotie uniquement.
Prévalence de l'HPP en France selon la forme clinique	A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the	Plus de 200 mutations du gène <i>ALPL</i> peuvent être responsables de formes cliniques différentes d'HPP. Estimation de la prévalence

	European Population, Annals of human genetics, E. Mornet May 2011.	de l'HPP sévère à 1/300 000, et jusqu'à 1/6370 pour la forme modérée sur la base des cas enregistrés en France entre 2000 et 2009.
Génétique moléculaire	Large-scale in vitro functional testing and novel variant scoring via protein modeling provide insights into alkaline phosphatase activity in hypophosphatasia, Del Angel et al., Hum Mutat 2020 Jul;41(7):1250-1262.	Étude fonctionnelle de TNSAP, portant sur 155 variants de la mutation <i>ALPL</i> . Une faible activité résiduelle de TNSALP ne peut à elle seule prédire la sévérité de la maladie, mais elle peut servir d'orientation en association avec le spectre de manifestations cliniques et permettre de mieux comprendre le spectre phénotypique des HPP.
Génétique moléculaire	Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation, Mornet et al., Eur J Hum Genet 2020 Sep 24.	Analyse des variants <i>ALPL</i> chez 424 patients HPP européens. Classification des variants en fonction de l'effet dominant négatif et leur sévérité. Trois formes cliniques ressortent de l'étude : une forme d'HPP sévère récessive et rare, une forme d'HPP modérée récessive ou dominante mais plus commune, et une forme d'HPP légère plus fréquente.

Thème	Source	Commentaires
Traitement	Treatment of hypophosphatasia, Simon et al., Wien Med Wochenschr 2020 Apr;170(5-6):112-115.	Traitement des différentes manifestations : ventilation mécanique, traitement spécifique des fractures, kinésithérapie, soins dentaires et suivi des complications. Traitement enzymatique a des bénéfices sur l'insuffisance respiratoire, la minéralisation osseuse, et la survie à long-terme.
Traitement	Hypophosphatasia: better knowledge for better care..., Salles et al., Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S49-5S50.	HPP est une maladie rare basée sur un défaut d'action enzymatique dont l'étude et la compréhension du mécanisme de mutation a permis d'élaborer un traitement spécifique. Une meilleure connaissance de son expression phénotypique permettrait une reconnaissance plus rapide du diagnostic et la mise en route d'un traitement adapté.
Traitement	Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy, J.P. Salles et al, Clin Biochem Rev Volume 41, Pages 13-27.	HPP est une maladie métabolique causée par des mutations du gène TNSALP, responsables de multiples entités cliniques. L'enzymothérapie spécifique est prometteuse dans la forme sévère, mais il reste des interrogations autour des effets à long-terme, et effets secondaires
Traitement	Perinatal and infantile hypophosphatasia : clinical features and treatment, G. Baujat et al, Archives de	La prise en charge est d'abord symptomatique, et assurée par une

	Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S61-5S65.	équipe multidisciplinaire, en lien avec les centres de référence experts. Place prépondérante de l'enzymothérapie recombinante.
Traitement	Hypophosphatasia, E. Mornet et al, Genereviews, Nov 2007 update Fev 2016.	Modalités du traitement : Traitement symptomatique : implication des endocrinologues, néphrologues, neurologues, neurochirurgiens, chirurgiens orthopédistes, kinésithérapeutes, dentistes, médecins de la douleur, pédiatres, psychologues Traitement spécifique : enzymothérapie recombinante
Traitement	Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment, Bianchi et al., Osteoporos Int 2015 Dec;26(12):2743-57.	Prise en charge globale : renutrition, maintien d'une activité physique, AINS et Teriparatide®, Vitamine B6 selon les cas. Asfotase alfa à débiter précocement pour les HPP sévères à début pédiatrique.
Traitement	Hypophosphatasia: aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment, Whyte et al., Nat Rev Endocrinol 2016 Apr;12(4):233-46.	Support de la ventilation mécanique, enzymothérapie pour les formes d'HPP sévère à début pédiatrique a transformé leur pronostic.
Traitement	Clinical management of hypophosphatasia, Bishop et al. Clin Cases Miner Bone Metab 2015 May-Aug;12(2):170-3.	Prise en charge de l'hypercalcémie, support ventilatoire, Kinésithérapie, ergothérapie. Asfotase alfa dans les formes sévères à début pédiatrique. Intérêt de la PTH chez les adultes.
Traitement	hypophosphatasia: clinical assessment and management in the adult patient-a narrative review,	Approche multidisciplinaire dans le traitement des signes osseux et

	Vinan-Vega et al., Endocr Pract 2018 Dec;24(12):1086-1092.	complications articulaires, intérêt du Teriparatide® dans certains cas, Asfotase alfa pour les formes d'HPP à début précoce. Amélioration de la qualité de vie.
Traitement	Infantile hypophosphatasia combined with vitamin B6 responsive seizures and reticular formation lesions on magnetic resonance imaging: A case report, Fukazawa et al., Brain Dev 2018 Feb;40(2):140-144.	Cas clinique d'un nouveau-né né à 41 SA, suspicion d'HPP infantile. A J5 : convulsions toniques traitées par Vitamine B6, PAL très bas, déminéralisation osseuse, apparition d'apnées nécessitant une ventilation. IRM cérébrale a montré des formations réticulaires bilatérales, amélioration des lésions sous Vitamine B6.
Traitement de la forme périnatale	Perinatal Hypophosphatasia in a Premature Infant, Sankaran et al., AJP Reports 10(2), 139-147.	Cas clinique d'un nourrisson né par césarienne à 32 SA, avec suspicion anténatale d'HPP. Diagnostic confirmé par l'analyse génétique. Introduction de l'enzymothérapie par Asfotase alfa à J5 de vie. Amélioration initiale, avec extubation possible à 6 semaines. Détérioration de la fonction pulmonaire et sepsis à l'âge de 4 mois, entraînant le décès.
Traitement chez l'enfant et l'adolescent	Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment, Rothenbuhler et al., Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S66-5S70.	Importance du traitement symptomatique visant à diminuer les douleurs et le déficit fonctionnel. Efficacité de l'enzymothérapie dans la forme néonatale sévère. Pas de

		démonstration de son efficacité dans la forme juvénile.
Recommandations	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.	Recommandations générales pour la prise en charge de l'HPP, basées sur la littérature internationale et les recommandations de la société japonaise d'endocrinologie pédiatrique,

Traitement spécifique	Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children with Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study, Hofmann et al., J Clin Endocrinol Metab 2019 Jul1;104(7):2735-2747.	Étude phase 2 sur 69 enfants HPP sévère avec début des signes > âge de 6 mois : sous Asfotase alfa, amélioration de la fonction musculo-squelettique, de la fonction respiratoire, et croissance. Les cas d'HPP les plus sévères n'ont pas montré d'amélioration radiographique.
Traitement spécifique	Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia, Kishani et al., Bone 2019 Apr;121:149-162.	Étude multicentrique prospective sur 14 patients HPP ayant reçu de l'Asfotase alfa pendant 5 ans. A partir de 6 mois de traitement : diminution des taux de Pyridoxal-5-Phosphate et Pyrophosphate inorganique à la normale, maintien des taux de PAL jusqu'à 5 ans sous traitement.
Traitement spécifique	Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7-year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial, Whyte et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Feb;7(2):93-105.	Étude prospective de 11 cas pédiatriques d'HPP sous Asfotase alfa (4 ont reçu 7 ans de traitement, 9 ont reçu 6 ans, 10 ont reçu 6 mois) : les enfants traités précocement et longtemps avaient les meilleurs résultats.
Traitement spécifique	Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy, Akiyama et al., Mol Genet Metab 2018 Sep;125(1-2):174-180.	Étude de 20 cas d'HPP : exploration biologique avec mesure de pyridoxal 5'-phosphate (PLP), pyridoxal (PL) et 4-pyridoxic acid (PA). PLP très élevé dans les phénotypes les plus sévères. PL diminué que dans les formes périnatales sévères. Sous Asfotase alfa : PLP redevient normal.

Traitement spécifique	Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial, Kitaoka et al., Clin Endocrinol (Oxf) 2017 Jul;87(1):10-19.	Étude sur 13 patients HPP de 0 à 34 ans : réactions cutanées au point d'injection fréquentes, amélioration de la fonction respiratoire, de la minéralisation osseuse des côtes chez tous les patients.
Traitement spécifique	Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia, Whyte et al., JCI insight 2016 Jun 16;1(9):e85971.	Étude sur 13 enfants (6-12ans) avec forme infantile d'HPP traités par Asfotase alfa pendant 5 ans : amélioration squelettique globale, meilleure condition physique, diminution de la douleur.
Traitement spécifique	Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia, Whyte et al., J Clin Endocrinol Metab 2016 Jan;101(1):334-42.	Amélioration drastique du pronostic vital sous Asfotase alfa : 95% de survie à 1 an (vs 42% sans Asfotase alfa) et 84% de survie à 5 ans (vs 27% sans Asfotase alfa).
Traitement spécifique	Recombinant Enzyme Replacement Therapy in Hypophosphatasia, Hofmann et al., Subcell Biochem 2015;76:323-41.	Étude sur 11 enfants HPP sous Asfotase pendant 1 an : amélioration radiographique et clinique de la fonction respiratoire et motrice. Nécessité d'études supplémentaires sur les effets sur la craniosténose, le rein, le cerveau.
Traitement spécifique	Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia, Whyte et al., N Engl med 2012 Mar 8;366(10):904-13.	Étude sur 11 enfants HPP (âgés de 2 semaines à 3 ans) après 1 an de traitement par Asfotase alfa : résultats spectaculaires sur les signes respiratoires, squelettiques et moteurs. Surveillance à 3 ans : persistance de l'efficacité.
Traitement spécifique	Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment, Bianchi et al., Rare Bone	L'Asfotase alfa permet des résultats sur l'espérance de vie en améliorant la fonction respiratoire et musculo-

	Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. Osteoporos Int. 2020 Aug;31(8):1445-1460.	squelettique, ainsi que les douleurs. Effets indésirables connus : réaction au point d'injection, hypersensibilité. Nécessité d'une prise en charge globale : neurochirurgie, orthopédie, support nutritionnel, anti-douleur, AINS.
Traitement spécifique	Ectopic Ocular Surface Calcification in Patients with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa, Gospe et al., Cornea 2019 Jul;38(7):896-900.	Étude rétrospective sur 7 patients HPP traités depuis au moins 4 ans par Asfotase alfa : examen ophtalmologique toutes les 24 semaines retrouvant un développement de calcifications focales de la conjonctive asymptomatiques et stables. Lien avec désinhibition de la propagation de cristaux d'hydroxyapatite ?
Traitement spécifique	Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations, Shapiro et al., J Bone Miner Res 2017 Oct;32(10):1977-1980.	Indications de l'Asfotase alfa pour les formes sévères d'HPP adultes dont la maladie a débuté avant 18 ans. Plus de 10% d'effets secondaires comme les réactions au point d'injection. Collection de data auprès de Alexion Pharmaceuticals : Hypophosphatasia Registry HPPRegistry.com.
Traitement spécifique	Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges, Whyte et al., J Bone Miner Res 2017 Apr;32(4):667-675.	Transformation du pronostic des patients HPP sous Asfotase alfa, nécessité de continuer à explorer toutes les formes d'HPP qui ne rentrent pas dans les indications de l'HPP.

Traitement spécifique	Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Kishani et al Molecular Genetics and Metabolism 122 (2017) 4-17.	Guidelines pour la prescription et la surveillance du. Strensiq® Objectifs du traitement : améliorer la qualité de vie de façon globale, diminuer la douleur, maintenir un bon état dentaire - dans les formes périnatales : amélioration de la survie, et de la fonction respiratoire, contrôle des convulsions, retour à domicile. - dans les formes infantiles : idem, croissance et mobilité, développement neurologique, et minéralisation osseuse - chez l'adulte : réduire la fréquence des fractures, améliorer leur consolidation, limiter l'impotence fonctionnelle et l'asthénie
Traitement spécifique (modèle souris)	Enzyme replacement therapy on hypophosphatasia mouse model, Oikawa et al., J Inherit Metab Dis 2014 Mar;37(2):309-317.	Modèle de souris HPP infantile sous Asfotase alfa pendant 6 mois : amélioration de l'espérance de vie (vs groupe contrôle décédé à 3 semaines de vie), croissance corrigée et fertilité normale dans le groupe traité.
Traitement spécifique	Alkaline Phosphatase Replacement Therapy for Hypophosphatasia in Development and Practice, Bowden et al., Advances in Experimental Medicine and Biology 2019;1148:279-322.	Asfotase alfa et la prise en charge multidisciplinaire de l'HPP améliore la survie des nouveau-nés et la qualité de vie des enfants. Les réactions au site d'injection sont fréquentes (75% des patients traités).

Traitement spécifique	Alkaline Phosphatase Replacement Therapy, Bianchi et al., <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> 2019;1148:201-232.	Seul traitement effectif des formes sévères périnatales d'HPP, avec amélioration clinique, radiologique, biochimique persistant après 5 ans de traitement. Efficacité n'est pas encore démontrée dans les formes adolescentes et adultes d'HPP.
Traitement spécifique	Update on the management of hypophosphatasia, Choida et al., <i>Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease</i> 2019 Aug 1;11:1759720X19863997.	Initiation du traitement spécifique par Asfotase alfa en centre spécialisé, pour les formes sévères d'HPP à début périnatal ou pédiatrique. Effets à long terme et complications encore à étudier. Surveillance des patients par les registres du UK National Health Service.
Traitement spécifique	Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment, Simon et al., <i>Current Rheumatology Reports</i> 2018 Sep 10;20(11):69.	Asfotase alfa indiqué dans les cas d'HPP à début pédiatrique, améliore la densité osseuse, la fonction respiratoire, les troubles musculo-squelettiques. Effets indésirables les plus fréquents : réaction au site d'injection, lipodystrophie, hypersensibilité réactionnelle. Durée du traitement imprécise, mais au long cours, car des études montrent la réapparition d'une radiotransparence à l'arrêt du traitement.
Traitement spécifique	Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy, Bowden et al., <i>Drug Des Devel Ther</i> 2018 Sep 24;12:3147-3161.	Résultats spectaculaires de l'Asfotase alfa dans les formes d'HPP à début précoce : amélioration musculo-squelettique, fonction respiratoire, croissance,

		mobilité. Nécessité de complément d'études sur les effets à long terme.
Traitement spécifique	Asfotase Alfa in Perinatal/Infantile-Onset and Juvenile-Onset Hypophosphatasia: A Guide to Its Use in the USA, Scott et al., BioDrugs 2016 Feb;30(1):41-8.	Usage de l'Asfotase alfa aux Etats-Unis pour les formes d'HPP à début pédiatrique. Bonne tolérance, efficacité persistante après 5 ans de traitement.
Traitement spécifique	Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia, Millan et al., Calcif Tissue int 2016 Apr;98(4):398-416.	Efficacité reconnue de l'Asfotase alfa, persistance de zones d'ombre dans la physiopathologie de la formation de la craniosténose, fatigabilité musculaire. Nécessité de développer d'autres alternatives thérapeutiques.
Traitement spécifique	Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia, Scott et al., Drugs 2016 Feb;76(2)255)62.	Résultats positifs sur la fonction respiratoire, la fonction motrice, le développement cognitif, la force musculaire, la croissance et qualité de vie. Effets durables après 3 ans de traitement.
Traitement spécifique	Characterization of tracheobronchomalacia in infants with hypophosphatasia, Padidela et al., Orphanet J Rare Dis 2020 Aug 6;15(1):204.	Cas clinique de 5 enfants avec forme périnatale d'HPP avec trachéobronchomalacie : l'association avec la trachéobronchomalacie renforce la morbidité et la nécessité d'une ventilation mécanique, mais l'évolution est favorable progressivement sous Asfotase alfa, permettant un sevrage de la ventilation.
Traitement spécifique	Hypophosphatasia mimicking hypoxic-ischaemic encephalopathy: early recognition and management,	Cas clinique d'un nouveau-né né à 36 SA, avec suspicion anténatale d'HPP. Hypotonie avec détresse respiratoire

	Picton et al., Archives of Disease in Childhood 2020 0:1-3.	aiguë et convulsions à la 1 ^{ère} heure de vie. Diagnostic confirmé d'HPP, introduction d'enzymothérapie à J4 permettant une amélioration clinique rapide.
Traitement spécifique	Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia, Ishijima et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology 2020 Jan;40(1):132-134.	Cas clinique d'un nouveau-né suspect d'HPP en prénatal, né à 37 SA. Introduction immédiate d'Asfotase alfa à la naissance. Amélioration clinique sur le plan respiratoire à J1. Nécessité d'études sur l'intérêt de l'enzymothérapie sur les formes d'HPP périnatale bénigne.
Évolution sous traitement spécifique	A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation, Reis et al., Archives of Endocrinology and Metabolism Epub ahead of print 2020 April 6.	Cas clinique concernant le 1er cas d'HPP traité par Asfotase alfa au Brésil. Diagnostiqué à l'âge de 20 mois, introduction de l'enzymothérapie à l'âge de 2 ans et 10 mois. Amélioration des fonctions motrices, et de la minéralisation osseuse, absence d'infection pulmonaire sévère.
Traitement spécifique	Adult-onset hypophosphatasia: before and after treatment with Asfotase alfa, Magdaleno et al., AACE Clin Case Rep 2019 Aug 15;5(6)e344-348.	Cas clinique d'une femme âgée de 52 ans présentant une forme d'HPP adulte : amélioration significative des douleurs chroniques et de sa capacité à marcher après 6 mois de traitement par Asfotase alfa.
Traitement spécifique	Recovery of bone mineralization and quality during asfotase alfa treatment in an adult patient with infantile-onset hypophosphatasia, Rolvien et al., Bone 2019 Oct;127:67-74.	Cas clinique d'une femme de 24 ans avec HPP à début pédiatrique. Amélioration à 2 ans de la consolidation osseuse après fracture, de la force musculaire, et de la

		distribution de la densité osseuse sous Asfotase alfa.
Traitement spécifique	Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy, Ishiguro et al., Brain & Development 2019 Sep;41(8):721-725.	Cas clinique d'un nouveau-né né à 37 SA avec détresse respiratoire aiguë et convulsions, faisant suspecter une HPP périnatale létale. Sous Asfotase alfa, élévation du taux de PAL et de Pyridoxal, permettant l'arrêt de la pyridoxine.
Traitement spécifique	Asfotase alfa treatment in perinatal and infantile hypophosphatasia: safe and sustained efficacy, Padidela et al., The Lancet. Diabetes & Endocrinology 2019 Feb;7(2):93-105.	Efficacité de l'Asfotase alfa jusqu'à 7 ans après son introduction. Effet moindre sur la dénutrition, et la petite taille résiduelle. Nécessité d'un suivi spécialisé dans un centre de référence. Limite du coût du traitement dans les pays sans prise en charge.
Traitement spécifique	Improvement of bone microarchitecture parameters after 12 months of treatment with asfotase alfa in adult patient with hypophosphatasia: Case report, Freitas et al., Medicine (Baltimore) 2018 nov;97(48):e13210.	Cas clinique d'un homme de 36 ans, petite taille, craniosténose à début infantile, multiples fractures, insuffisance rénale. Introduction d'Asfotase alfa pour 12 mois. Amélioration de la densité osseuse, microarchitecture et propriétés biomécaniques de l'os, meilleure qualité de vie, plus besoin d'assistance pour marcher.
Traitement spécifique	Enzyme-replacement therapy in perinatal hypophosphatasia: Case report and review of the literature, H. Rougier et al Archives de Pédiatrie Volume 25, Issue 7, Octobre 2018 Pages 442-447.	Description de l'évolution d'une forme d'HPP périnatale sévère sous Strensiq® chez un nouveau-né né à terme dont la forme sévère avait nécessité une trachéotomie avec ventilation invasive pendant 8 mois : possibilité de sevrage

		ventilatoire à 41 semaines, amélioration de la fonction respiratoire et du tonus. Nécessité d'un suivi au long cours.
Traitement spécifique	Reappearance of hypomineralized bone after discontinuation of asfotase alfa treatment for severe childhood hypophosphatasia, Bowden et al., Osteoporos Int 2018 Sep;29(9):2155-2156.	Cas clinique d'un adolescent de 16 ans avec HPP sévère depuis l'enfance, traité depuis un an par Asfotase alfa : amélioration globale de la marche, radio transparence osseuse, qualité de vie. A 16 mois de traitement : dégradation du taux de PAL après 1 mois d'arrêt de traitement. La radio transparence osseuse était revenue à son état initial. Importance de l'éducation thérapeutique.
Traitement spécifique	Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient with Childhood-Onset Hypophosphatasia, Remde et al., J Endocr Soc 2017 Aug 18;1(9):1188-1193.	Cas clinique d'une femme de 59 ans avec HPP ayant débuté dans l'enfance, multiples fractures, insuffisance rénale dialysée. Dégradation de l'état clinique, mise en route de l'Asfotase alfa : succès thérapeutique au bout de 13 mois sur la qualité de vie.
Traitement spécifique	Enzyme replacement therapy in perinatal hypophosphatasia: Case report of a negative outcome and lessons for clinical practice, Costain et al., Mol Genet Metab Rep 2017 Nov 7;14:22-26.	Cas clinique d'un nouveau-né avec suspicion d'HPP périnatale : poly hydramnios et petits fémurs en anténatal. Naissance à 41 SA nécessitant une ventilation, PAL indétectable, PLP élevé, dysplasie squelettique. Introduction d'Asfotase alfa à J13, échec de l'extubation, déminéralisation osseuse généralisée, décès à J100.

		Nécessité d'un protocole spécifique, et formation du personnel pour mise en route rapide du traitement. Inégalité des systèmes de santé face au coût du traitement.
Traitement spécifique	Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels, Koyama et al., Internal Medicine (Tokyo, Japan) 59(6):811-815.	Cas clinique d'une femme âgée de 40 ans avec une forme adulte d'HPP. Introduction du traitement par Asfotase alfa : amélioration clinique obtenue en 6 mois de traitement, concernant l'endurance à la marche et la force musculaire.
Traitement spécifique	Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia, Hofmann et al., Drugs Today (Barc) 2016 May;52(5):217-85.	Asfotase alfa indiqué dans les formes d'HPP à début pédiatrique, avec amélioration de la fonction respiratoire, musculo-squelettique, et motrice.
Traitement spécifique	Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth, Okazaki et al., Eur J Pediatr 2016 Mar;175(3):433-7.	Cas clinique d'un nouveau-né de 18 mois, née à 37 SA, suspicion HPP périnatale létale. Introduction Asfotase alfa à J1 de vie. Amélioration globale de son état clinique, importance de la mise en route rapide du traitement après suspicion diagnostique.
Traitement spécifique	Enzyme replacement therapy for congenital hypophosphatasia allows for surgical treatment of related complex craniosynostosis: a case series, Kosnik-Infinger et al., Neurosurg Focus 2015 May;38(5):e10.	Cas clinique sur 4 enfants HPP (âge moyen 38 mois) sous Asfotase alfa opérés d'une craniosténose : pas de complication post-opératoire. Nécessité d'études complémentaires explorant le délai optimal entre le début de

		l'enzymothérapie et le traitement chirurgical.
Traitement spécifique	Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy, Rodriguez et al., <i>Pediatr Pulmonol</i> 2012 Sep;47(9):917-22.	Étude de l'ampliation thoracique chez un nouveau-né de 8 semaines né à 33 SA avec HPP périnatale ventilé depuis la naissance, traité par Asfotase alfa. Après 12 semaines de traitement : diminution des besoins en ventilation mécanique, sortie à 32 semaines de vie. Décès à 34 semaines d'un choc septique et défaillance multi-viscérale.
Mise au point : traitement de l'HPP au Canada	Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management, Khan et al., <i>Osteoporos Int</i> 2019 Jul;30(7):1541.	Critères pour l'introduction d'Asfotase alfa au Canada : HPP à début pédiatrique de tout âge, ou HPP adulte avec ostéomalacie, pseudo fractures, douleur musculo-squelettiques nécessitant la prise d'opioïdes, fractures ostéoporotiques majeures, chondrocalcinose douloureuse, défaut de consolidation osseuse, déficit majeur de la mobilité.
Bisphosphonates	Loss-of-Function Mutations in the ALPL Gene Presenting with Adult Onset Osteoporosis and Low Serum Concentrations of Total Alkaline Phosphatase, Alonso et al., <i>Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research</i> 35(4):657-661.	Étude rétrospective portant sur 16 patients présentant une ostéoporose avec un taux faible de PAL. Dix d'entre eux étaient porteurs hétérozygotes d'une mutation du gène <i>ALPL</i> . Huit patients ont été traités par bisphosphonates pendant 6,5 ans en moyenne : le taux de fractures était comparable au groupe contrôle sans baisse de PAL sous bisphosphonates.

Bisphosphonates	Bisphosphonate Use and Fractures in Adults with Hypophosphatasia, Rassie et al., JBMR plus 3(10): e10223.	Cas Clinique de 2 femmes ménopausées présentant une forme adulte d'HPP avec mutation hétérozygote du gène <i>ALPL</i> . Leurs biopsies osseuses n'ont pas retrouvé de signe d'ostéomalacie malgré un traitement de longue durée par bisphosphonates. Nécessité d'étude supplémentaire pour explorer le risque d'introduire un traitement par bisphosphonates chez les femmes ostéoporotiques avec HPP.
Bisphosphonates	Atypical Tibial Fracture in a 63-Year-Old Woman with Intermittent Use of Bisphosphonate Unmasking Hypophosphatasia, Malabu et al., Journal of the Endocrine Society 3(11):2082-2087.	Cas clinique d'une femme âgée de 63 ans présentant une fracture de stress atypique du tibia proximal sous bisphosphonates de façon intermittente. Diagnostic tardif d'une HPP.
Teriparatide	Outcome of Teriparatide Treatment on Fracture Healing Complications and Symptomatic Bone Marrow Edema in Four Adult Patients With Hypophosphatasia, Schmidt et al., JBMR Plus 3(8):e10215.	Étude rétrospective portant sur 4 patients adultes HPP présentant des fractures non consolidées depuis plus de 2 ans ou œdème de la moelle épinière, traités par Teriparatide®. Effets bénéfiques biologiques et radiologiques sur les formes modérées d'HPP adulte.
Teriparatide	Teriparatide treatment in an adult patient with hypophosphatasia exposed to bisphosphonate and revealed by bilateral atypical fractures, Righetti et al., Joint Bone Spine 2018 May;85(3):365-367.	Cas clinique d'une femme de 67 ans avec HPP de début tardif avec fractures fémorales multiples. Après un an de traitement par Teriparatide®, diminution des douleurs, amélioration de la fonction motrice et normalisation des PAL.

Teriparatide	Adult hypophosphatasia treated with teriparatide: report of 2 patients and review of the literature, Camacho et al., Endocr Pract 2016 Aug;22(8):941-950.	Cas clinique de 2 patients HPP (53 et 68 ans) sous Teriparatide® pendant 2 ans : normalisation du taux de PAL sous traitement, sans nouvelle fracture.
Apport de la kinésithérapie	Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia, Philips et al., Mol Genet Metab 2016 Sep;119(1-2):14-9.	Rôle du kinésithérapeute dans la prise en charge des complications respiratoires, faiblesse musculaire, fragilité osseuse, trouble de la marche, récupération après complications osseuses. Aménagement de l'environnement, éducation thérapeutique pour encourager un développement optimal.
Traitement spécifique – état dentaire	Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status : A series of clinical cases, Kiselnikova et al., Clin Case Rep. 2020 Mar 13;8(5):911-918.	Étude portant sur 16 enfants HPP (5 infantiles, 10 pédiatriques 1 odonto-HPP) : la perte précoce des dents de lait est la manifestation la plus fréquente et se stabilise sous Asfotase alfa. L'introduction précoce de l'enzymothérapie et la correction des taux de PAL sont des facteurs déterminants dans la prévention des problèmes de ciment dentaire et lésions du parodonte.

Thème	Source	Commentaires
Qualité de vie	Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys, Weber et al. <i>Metabolism: Clinical and Experimental</i> 65(10), 1522-1530.	Étude de la qualité de vie de 125 patients HPP à l'aide de 2 questionnaires : Hypophosphatasia Impact Patient Survey (HIPS) et Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone interview (HOST). Les plaintes les plus fréquentes concernaient la douleur, la fatigabilité musculaire avec une retentissement fort sur la mobilité des patients.
Surveillance sous enzymothérapie	Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, Kishani et al <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 122 (2017) 4–17.	Guidelines pour la prescription et la surveillance du Strensiq® . Surveillance clinique, biologique et radiographique à long terme de l'enfance à l'âge adulte. Les objectifs du traitement sont : amélioration de la qualité de vie, diminution de la douleur, maintien d'un bon état dentaire, développement fonctionnel satisfaisant.
Suivi des patients	Reliability and Validity of the 6-Minute Walk Test in Hypophosphatasia, Philips et al., <i>JBMR Plus</i> 2019 Mar 1;3(6)e10131.	Le 6-Minute Walk Test (6MWT) permet d'évaluer l'activité aérobie, la fonction musculo-squelettique des patients présentant une dysfonction respiratoire, dans de nombreuses maladies. Le 6MWT est une

		mesure fiable et validée chez les enfants-adolescents- adultes HPP dont la maladie a débuté avant 18 ans. Pour les patients HPP, le seuil critique est de 31 m pour les enfants, 43 m pour les adolescents, 31 m pour les adultes. Cette mesure facile à réaliser permet une surveillance de l'évolution de la mobilité, reflet de la progression de la maladie.
Suivi des patients	Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations, Daniel et al., Orphanet Journal of Rare Diseases 2018 Aug 16;13(1):142.	Étude rétrospective de 3 cas d'HPP, montrant la variété des signes cliniques, avec nécessité d'une prise en charge globale, par des spécialités médicales et paramédicales variées tout au long de la maladie, en fonction du degré d'atteinte. Inégalité des systèmes de soins de chaque pays.
Suivi des patients	Clinical Outcome Assessments: Use of Normative Data in a Pediatric Rare Disease, Philips et al., Value Health 2018 May;21(5):508-514.	Utilisation d'échelles d'exploration de résultats cliniques standardisés pour le suivi des enfants HPP sous traitement: Bayley Scales of Infant et Toddler Development-Third Edition pour le suivi comportemental, développement moteur et du langage; Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition pour la fonction motrice; Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) et Pediatric Outcomes Data Collection Instrument pour évaluer le retentissement sur la vie quotidienne; Handheld Dynamometry pour la force musculaire; 6-Minute Walk Test (6MWT) pour la capacité à marcher; Modified

		Performance-Oriented Mobility Assessment-Gait Characteristics (MPOMA-G) pour évaluer la démarche.
Suivi des patients	Development and validation of a modified performance-oriented mobility assessment tool for assessing mobility in children with hypophosphatasia, Philips et al., Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine 2018;11(3):187-192.	Utilisation du Performance-Oriented Mobility Assessment-Gait (POMA-G) modifié pour évaluer la démarche et la mobilité des enfants HPP âgés de plus de 4 ans (longueur du pas, symétrie, continuité, position, déviation...).
Suivi des formes d'HPP périnatales et infantiles	Perinatal and infantile hypophosphatasia : clinical features and treatment, G. Baujat et al, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S61-5S65.	Principes de traitement : support ventilatoire en fonction de l'état clinique, traitement de l'hypercalcémie, supplémentation en vitamine B6 si nécessaire, support nutritionnel, prise en charge orthopédique, enzymothérapie dans les formes périnatales sévères. L'évolution selon les degrés de sévérité et les différents types de prise en charge doit être évaluée à long terme, grâce à un suivi prospectif commun, afin de préciser le devenir médical et général de ces enfants à l'âge adulte.
Suivi des patients	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 5S61-5S65.	Importance du suivi des patients, nécessité d'un encadrement rapproché, intérêt de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge. Développement de l'association Hypophosphatasie Europe : première association de patients HPP créée en 2004.
Suivi des patients	Hypophosphatasia: the contribution of imaging, A. Linglart et al, Archives de Pédiatrie	Importance des radiographies et scanner crâniens pour la surveillance de la craniosténose, échographie rénale pour la

	Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S74-5S79.	néphrocalcinose, radiographies EOS pour le suivi des fractures, malformations, scoliose.
Suivi des patients	Long-term follow-up of bone mineral density in childhood hypophosphatasia, Girschick et al., Joint Bone Spine 2007 May;74(3):263-9	Étude prospective de 6 enfants HPP pendant 4 ans : amélioration de la déminéralisation sous AINS.
Recommandations générales	Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Michigami et al Clinical Pediatric Endocrinology.	Recommandations générales pour le suivi de l'HPP, basées sur la littérature internationale et les recommandations de la société japonaise d'endocrinologie pédiatrique. Suivi du traitement spécifique et dentaire : surveillance biologique, radiologique et explorations fonctionnelles respiratoires, croissance, mobilité, qualité de vie, douleur.
Évolution sous traitement spécifique	Reappearance of hypomineralized bone after discontinuation of asfotase alfa treatment for severe childhood hypophosphatasia, Bowden et al., Osteoporos Int 2018 Sep;29(9):2155-2156.	Cas clinique d'un adolescent de 16 ans avec HPP sévère depuis l'enfance, traité depuis un an par Asfotase alfa : amélioration globale de la marche, radiotransparence osseuse, qualité de vie. A 16 mois de traitement : dégradation du taux de PAL après 1 mois d'arrêt de traitement. La radiotransparence osseuse était revenue à son état initial. Importance de l'éducation thérapeutique.

Thème	Source	Commentaires
Formes atypiques de l'adolescent et de l'adulte	Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment, Bianchi et al., Osteoporos Int. 2020 Aug;31(8):1445-1460.	Présentation clinique atypique à l'adolescence : exfoliation dentaire avec racine intacte, perte dentaire prématurée, hypoplasie de l'émail, perte de l'os alvéolaire, ostéomyélite chronique non bactérienne ou

		<p>multifocale, douleur et tuméfaction osseuses, douleur et fatigabilité musculosquelettique, petite taille.</p> <p>Chez l'adulte : fractures, douleur (douleur plantaire liée à des fractures des métatarses, douleur de cuisse liée à des fractures fémorales), retard de consolidation, faible minéralisation osseuse, chondrocalcinose, douleur musculaire chronique, céphalées, néphrocalcinose, néphrolithiase.</p>
Atteintes dentaires	Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders, Bloch-Zupan et al., Arch Pediatr. 2017 May;24(5S2):5S80-5S84.	Atteinte de tous les tissus minéralisés de la dent : l'émail, la dentine, le cément et l'os alvéolaire selon un gradient proportionnel à la sévérité de la maladie. Anomalie la plus fréquente à connaître : perte précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans, puis éventuellement de dents permanentes. Nécessité d'une prise en charge bucco-dentaire adaptée en coordination avec les centres de référence et de compétence.
Atteintes dentaires	Orodental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia, A. Reibel et al, Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:6.	Les atteintes dentaires les plus fréquentes sont : perte précoce (avant l'âge de 1 an), perte des dents postérieures, inflammation gingivale, impaction, déficit d'éruption dentaire, atrophie de l'os alvéolaire. Il existerait une corrélation entre la sévérité du phénotype dentaire et le taux de PAL sériques. Importance du rôle du dentiste pédiatrique qui est parfois le 1 ^{er} professionnel

		à rencontrer les jeunes patients avec des formes d'HPP modérées.
Atteintes dentaires	Novel molecular cues for dental defects in hypophosphatasia, Melms et al. Experimental cell research (2020) 112026.	Les manifestations dentaires peuvent être variables. In vitro, l'inhibition de l'activité de la phosphatase alcaline non spécifique des cellules de la pulpe dentaire peut entraîner une modification de la différenciation ostéogénique et altérer les voies de signalisation neuronales, engendrant une inflammation, un turnover rapide de la matrice extra cellulaire, et donc une dégradation précoce.
Atteintes dentaires	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.	Étude portant sur 16 cas d'odonto-HPP et 36 cas d'HPP non odonto-HPP. Les patients avec odonto-HPP présentaient une perte précoce des dents et une exfoliation beaucoup plus fréquente, et une hypominéralisation dentaire marquée. Le taux de PAL était plus élevé de manière significative chez les odonto-HPP.
Atteintes dentaires	Hypophosphatasia and the importance of the general dental practitioner - a case series and discussion of upcoming treatments, Feeney et al. British Dental Journal 224(12) 937-943.	Importance du rôle des dentistes dans la reconnaissance des manifestations dentaires de l'HPP. Nécessité d'une collaboration avec un centre de référence.
Atteintes dentaires	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.	Étude rétrospective sur 9 patients adultes diagnostiqués HPP : le délai de confirmation diagnostique était de 46 ans en moyenne après l'apparition des premiers problèmes dentaires, et 27 ans après la première fracture.

Atteintes dentaires	Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth. A clinical and laboratory study of seven cases, Beumer et al. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology Volume 35 Issue 5 pages 631-640.	Étude portant sur 7 enfants HPP infantile : tous ont présenté une perte précoce des dents, avec exfoliation. L'histologie a retrouvé un déficit de la cémentogenèse et dentinogenèse.
Atteintes dentaires	Orodental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia, A. Reibel et al, Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:6.	Les atteintes dentaires les plus fréquentes sont : perte précoce (avant l'âge de 1 an), perte des dents postérieures, inflammation gingivale, impaction, déficit d'éruption dentaire, atrophie de l'os alvéolaire. Il existerait une corrélation entre la sévérité du phénotype dentaire et le taux de PAL sériques. Importance du rôle du dentiste pédiatrique qui est parfois le 1 ^{er} professionnel à rencontrer les jeunes patients avec des formes d'HPP modérées.
Atteintes dentaires	Novel molecular cues for dental defects in hypophosphatasia, Melms et al. Experimental cell research (2020) 112026.	Les manifestations dentaires peuvent être variables. In vitro, l'inhibition de l'activité de la phosphatase alcaline non spécifique des cellules de la pulpe dentaire peut entraîner une modification de la différenciation ostéogénique et altérer les voies de signalisation neuronales, engendrant une inflammation, un turnover rapide de la matrice extra cellulaire, et donc une dégradation précoce.
Implication des dentistes dans la prise en charge de l'HPP	Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs – a dental surgeon perspective, A. Bloch-Zupan, International Journal of Paediatric Dentistry 2016; 26: 426–438.	Les dentistes sont en 1 ^{ère} ligne pour dépister les manifestations dentaires de l'HPP : Tous les tissus dentaires peuvent être touchés, perte précoce des dents, déminéralisation de

		l'os alvéolaire, émail, gencive, ciment. Nécessité de former les dentistes au dépistage et au traitement de ces manifestations cliniques, pour assurer une prise en charge coordonnée avec les centres de référence où sont suivis ces patients.
Diagnostic différentiel des atteintes dentaires de l'HPP	Premature loss of primary teeth with gingival erythema: An alert to dentist, Devi et al. Journal of oral and maxillofacial pathology 2015 Volume 19 Issue 2 pages 271.	Diagnostic différentiel. Cas Clinique d'une enfant âgée de 4 ans présentant un érythème gingival diffus, saignant au contact, avec mobilité dentaire. Biopsie en faveur d'une histiocytose langheransienne.
Craniosténose	Craniosynostosis and hypophosphatasia, Di Rocco et al., Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S89-5S92.	L'HPP peut entraîner la fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes entraînant une disproportion cranio-encéphalique. Les principales atteintes associées à l'HPP sont la perte isolée de la suture sagittale (scaphocéphalie) ou associée aux sutures coronales (oxycéphalie), voire aussi aux lambdoïdes (pansynostose). Ces craniosténoses s'accompagnant de risques fonctionnels potentiellement graves, leur diagnostic doit être précoce et amener à une prise en charge en milieu spécialisé.
Craniosténose	Craniosynostosis and metabolic bone disorder. A review, Di Rocco et al, Neurochirurgie, Volume 65, Issue 5, Novembre 2019, Pages 258-263.	La craniosténose dans l'HPP peut être sévère et avoir des conséquences morphologiques et fonctionnelles importantes. Le diagnostic doit être précoce et permettre une prise en charge adaptée en milieu spécifique. La craniosténose dans l'HPP est plus grave que la craniosténose sans HPP, car elle est

		progressive avec un risque évolutif et un risque de récurrence, nécessitant une surveillance prolongée.
Signes neurologiques	Neurological symptoms in Hypophosphatasia, Colazo et al, Osteoporosis International Volume 30 Issue 2 pages 469-480 February 2019.	Étude rétrospective sur 82 patients HPP (17 adultes, 65 enfants) portant sur les signes cliniques : les plus fréquents concernent les os, les dents et les muscles. Les symptômes extra squelettiques sont : asthénie, céphalées, troubles du sommeil, vertige, dépression, neuropathie, anxiété, dépression, hypoacousie, convulsions, troubles de la mémoire, acouphènes, malaise, trouble de l'attention et hyperactivité.
Signes neurologiques	Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures, De Roo et al. Molecular Genetics and Metabolism 111(3), 404-407.	Cas clinique : enfant né à 38SA, présente des convulsions généralisées à partir de J3, résistantes au phénobarbital et midazolam. Suspicion d'HPP devant un très faible taux de PAL, et taux élevé plasmatique et urinaire de phospho-éthanolamine. Pas d'anomalies squelettiques retrouvées. Décès à J77 de vie. Découverte d'une mutation hétérozygote c.668G>A.
Signes neurologiques	Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene, Baumgartner-Sigl et al. Bone 40(6), 1655-1661.	Cas clinique d'un nourrisson de 7 mois présentant une HPP avec épilepsie pyridoxine-dépendante, sans anomalies osseuses. Décès à 9 mois de détresse respiratoire aiguë. Mauvais pronostic des nouveau-nés avec épilepsie pyridoxine-dépendante, nécessitant l'exploration du taux

		de PAL (décès dans les 18 premiers mois de vie).
Signes neurologiques	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.	Cas clinique d'un nouveau-né de 1 mois, né à 39 SA de parents consanguins. Examen prénatal normal. Épilepsie résistante au traitement et détresse respiratoire aiguë à partir de J1. Découverte d'une mutation homozygote p.267_268delHF du gène ALPL.
Signes neurologiques	Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures, Belachew et al., JIMD Rep 2013;11:17-24.	Cas clinique d'un nouveau-né de 2 mois, HPP sévère, convulsions répondant à la Vitamine B6. Arrêt des convulsions sous Asfotase alfa, permettant le sevrage en Vitamine B6.
Signes neurologiques	Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability, Balasubramaniam et al., J Inherit Metab Dis 2010 Dec;33 Suppl 3:S25-33.	Cas cliniques sur 2 nouveau-nés avec HPP périnatale, encéphalopathie épileptique avec convulsions réfractaires à la Vitamine B6 (décès à 5 semaines de vie, et à 7 jours de vie). Nécessité d'explorer les PAL devant toute épilepsie réfractaire du nouveau-né.
Manifestations rhumatologiques, inflammatoires	How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? Beck et al. Rheumatology International 29(3), 229-238.	Rôle des dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium dihydratés dans les articulations, os, et tissus mous dans la génération d'inflammation chronique.
Atteintes rénales	Renal impairment in hypophosphatasia, J. Bachetta, Archives de Pédiatrie Volume 24 Issue 5 Supplément 2 May 2017 Pages 5S93-5S95.	Les atteintes rénales de l'HPP sont diverses : hypercalciurie, néphrocalcinose et insuffisance rénale chronique après hypercalcémie/hypercalciurie ou après exposition à des toxiques. Les objectifs de la

		prise en charge impliquent une limitation de l'absorption intestinale calcique, une diminution de l'activité ostéoclastique. L'utilisation de diurétiques thiazidiques pourrait permettre de diminuer la calciurie et favoriser la minéralisation osseuse.
Complications spécifiques	Compound heterozygosity of two functional null mutations in the <i>ALPL</i> gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia, Hofmann et al., Bone 2013 Jul;55(1):150-7.	Cas clinique d'HPP périnatale létale : nouveau-né né à terme, grossesse normale. Détresse respiratoire à la naissance. Décès à 10 semaines de vie, découverte de 2 mutations hétérozygotes p.R223W et p.Y441X, décès probablement lié à une encéphalopathie progressive réfractaire au traitement anti-épileptique.



FILIÈRE
SANTÉ
MALADIES
RARES