



HAL
open science

Hypophosphatasie en milieu hospitalier français

Esther Maman-Ebstein

► **To cite this version:**

Esther Maman-Ebstein. Hypophosphatasie en milieu hospitalier français. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01883755

HAL Id: dumas-01883755

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01883755>

Submitted on 28 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 289

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Hypophosphatasie en milieu hospitalier français

Présentée et soutenue publiquement
le 22 novembre 2017

Par

Esther MAMAN-EBSTEIN

Née le 12 novembre 1989 à Versailles (78)

Dirigée par Mme Le Docteur Karine Briot, PH

Jury :

M. Le Professeur Christian Roux, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Bernard Cortet, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Dieudé, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, le Pr Christian Roux

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir plongé dans la potion des phosphatases alcalines quand j'étais jeune interne. De ne pas avoir cessé de m'encadrer au cours de ces 3 années. Merci pour votre enseignement aussi bien en stage que tout au long de l'internat.

A ma directrice de thèse, le Dr Karine Briot

Merci de m'avoir aidée, soutenue et d'avoir suivi chaque étape de ce travail depuis le commencement. Merci de tes conseils avisés, de ta gentillesse et de ta disponibilité.

Aux membres de mon jury :

Pr Dieudé, merci de la confiance que vous m'accordez depuis mon 3ème semestre d'internat, aussi bien en clinique qu'en recherche. Merci de votre encadrement et de votre bienveillance constante. Je suis ravie de rejoindre la famille de Bichat à la fin de mon internat.

Pr Cortet, merci de m'avoir aidée à réaliser ce travail en collaboration avec le service de rhumatologie de Lille et de me faire l'honneur de le juger. Merci d'avoir pris le temps de faire le déplacement.

Au Pr Thomas : merci de votre aide au long de cette étude et de m'avoir permis de réaliser ce travail avec le service de rhumatologie de Saint-Etienne. Même si les emplois du temps ont joué en notre défaveur et que vous ne pourrez pas être membre de ce jury, j'espère que vous prendrez plaisir à lire cette thèse.

Aux médecins et professeurs qui ont particulièrement marqué mon internat et me donnent envie au quotidien de me dépasser :

Dr Sébastien Ottaviani : pour l'échographie, les cristaux, les enthèses (!!!!!!!), le baby-foot. Pour ton écoute, ta disponibilité et de m'avoir aidée dans mes choix professionnels.

Dr Constance Beaudouin-Bazire : pour ta vitalité, ton énergie. Tu as été une chef de clinique modèle.

Au Pr Fain, Pr Ea, Dr Baptiste Coustet, Dr Anne-Sophie Morin, Dr Xavier Ayrat, Dr Marie-Martine Lefevre-Colau, Dr Jacques Fechtenbaum, Dr Séverine Neveu, Dr Caroline Kannengiesser.

Au Dr Marina Alexandre et Dr Gérôme Bohelay : vous aurez presque réussi à me faire aimer la dermatologie et ce n'est pas un mince exploit.

A mes parents, de m'avoir encouragé depuis la petite enfance. Pour toutes les fois où vous m'avez emmenée à la fac, aux concours, êtes venus me chercher à 23h en sortie de conf, d'avoir dormi à Villepinte et mangé des sandwich dans la voiture entre 2 sessions d'examens... Pour votre soutien indéfectible, votre aide, votre présence dans les moments difficiles et de doute, mais aussi les moments de joie. Merci d'avoir facilité ces longues années d'étude.

A mes frères et sœurs :

A Samuel, pour m'avoir plongée dans la voie des sciences et montré le chemin de l'excellence.

A Elise, tu m'as dit un jour quand j'avais 14 ans « tu devrais faire médecine ». C'était le meilleur des conseils. C'est grâce à toi que j'en suis là.

A Rachel, de t'être occupée de moi depuis toute petite jusqu'à mes siestes en repos de garde chez toi....

A ma belle-famille

A mes amis :

A Pauline et François : sous-colleurs en P1 ou en D4 ; témoin de mariage et témoin d'une vie. Merci de votre présence perpétuelle.

A radio ragots : merci d'être disponibles à toute heure du jour et de la nuit ; pour tous ces messages, sérieux ou stupides, et ce soutien inconditionnel.

A Walseuz : déjà consultant en pédiatrie de la famille maman, et futur pédiatre de mes enfants.

A DC : le plus susceptible de comprendre cette thèse à n'en pas douter.

Aux bolides : 10 ans de stupidité et de bonne humeur ! En espérant que la prochaine génération perpétuera la tradition.

A Vanina, la meilleure des co-internes. Merci d'avoir égayé toutes ces heures passées en salle, à faire des ordonnances, dicter des comptes-rendus ; les cours de M2, les révisions du DU d'écho et j'en passe ...

A Nathan Ebstein, pour tout et pour toujours.

Abréviations

4-PA : 4-Pyridoxic acid

ALPL : Gène de la phosphatase alcaline

ANKH : Progressive Ankylosis Protein Homolog

BP : Bisphosphonates

CCA : Chondrocalcinose

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HA : Hydroxyapatite

HPP : Hypophosphatasie

LPS : Lipopolysaccharides

NPP1 : Nucleoside pyrophosphohydrolase-1

PAL : Phosphatases alcalines

PEA : Phosphoetanolamine

Pi : Phosphate inorganique

PL : Pyridoxal

PLP : Phosphate de pyridoxal

PPi : Pyrophosphate inorganique

TNSALP : Phosphatase alcaline tissu non -spécifique

Table des matières

INTRODUCTION	9
Généralités	9
Les différentes formes d'HPP	9
Périnatale (létale)	9
Périnatale (bénigne)	9
Infantile	10
Juvénile	10
Adulte	10
Odontohypophosphatasie	11
Epidémiologie de l'HPP	11
Physiopathologie de l'HPP	12
Physiopathologie de la malacie	15
Physiopathologie de la CCA	15
Physiopathologie des calcifications tendineuses	15
Physiopathologie des manifestations neurologiques (épilepsie).....	16
PAL et immunité	16
Génétique de l'HPP	23
Corrélation génotype-phénotype dans l'HPP adulte	25
Démarche diagnostique devant des PAL basses	27
Définition de l'hypophosphatasémie	27
Hypophosphatasémie secondaire	28
De l'hypophosphatasémie à l'HPP	28
OBJECTIFS.....	32
MATERIELS ET METHODES	33
RESULTATS	39
Prévalence de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier.....	39
Hôpital Cochin, Paris	39
Hôpital Roger Salengro, Lille	39
Hôpital Nord, St Etienne	40
Analyse globale	40
Reconnaissance ou signalisation dans le dossier de l'anomalie biologique	40

Caractéristiques phénotypiques des patients issus de rhumatologie et médecine interne.....	41
Hôpital Cochin, Paris	41
Hôpital Roger Salengro, Lille	43
Hôpital Nord, Saint Etienne	45
Analyse globale	45
Etiologies des hypophosphatasémies secondaires	47
Hôpital Cochin, Paris	47
Hôpital Roger Salengro, Lille	47
Hôpital Nord, Saint Etienne	47
DISCUSSION	48
Signification de l'hypophosphatasémie.....	49
Corrélation génétique	49
Corrélation biochimique	50
Forces et limites de notre étude	51
Hypophosphatasémies secondaires	52
Situation à risque : médecine d'urgence et réanimation	52
Hypophosphatasémie et turn over osseux.....	53
Principales causes d'hypophosphatasémie secondaire dans notre cohorte.....	53
PAL fluctuantes	55
Hypophosphatasie adulte : vers un traitement curatif ?.....	55
CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE	57
Annexes.....	62
Annexe 1 : Questionnaire téléphonique conduit auprès des patients inclus, issus de rhumatologie et médecine interne.	62
Annexe 2 : Short communication « Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital », publié en octobre 2015 dans Osteoporosis international.	63
Annexe 3 : Case report « Atypical femoral fracture in a 51-year old woman: revealing a hypophosphatasia», publié en mars 2016 dans Joint Bone Spine.	67

Figures et Tableaux

Figure 1 : Structure de la TNSALP	12
Figure 2 : Minéralisation des vésicules matricielles et de la matrice extracellulaire. Rôle de la TNSALP dans la minéralisation de la matrice extracellulaire.....	13
Figure 3 : Rôle de la TNSALP dans le métabolisme de la vitamine B6.....	14
Figure 4 : Profil d'expression de l'activité des PAL et de la différenciation des lymphocytes B et synthèse d'IgM dans les cellules de rate traitées par anti Thy1 après stimulation par facteur de différenciation B.....	17
Figure 5 : Expression des PAL par les lymphocytes B après stimulation par LPS ou lipides de synthèses (PPDm2-B, MTPP, D2).....	18
Figure 6 : Effet du TNF- α et IL-1 β sur l'activité de la TNSALP, in vitro.....	19
Figure 7 : A. Variation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline selon l'activité de la maladie sous-jacente (PR, SPA, Lupus, Arthrose). B. Fréquence des dosages pathologiques d'activité enzymatique des phosphatases alcalines selon l'isoforme (total, osseuse, hépatique).....	20
Figure 8 : Splénocytes de souris contrôles (WT) et mutées (TNAP+/-)	21
Figure 9 : Expression des gènes dans les lymphocytes T après stimulation par anti-CD3.....	22
Figure 10 : Répartition des mutations du gène <i>ALPL</i> selon les exons.....	23
Figure 11 : Répartition des mutations du gène <i>ALPL</i> selon le type de mutation rapportée.....	24
Figure 12 : Génotypes et phénotypes des sujets adultes suspects d'HPP. Regroupement selon la mutation.....	25
Figure 13 : Modèle génétique de l'HPP.....	27
Figure 14 : Evaluation des taux de PAL, PAL osseuse, PLP et PEA en fonction de la pathogénicité du variant identifié sur <i>ALPL</i>	30
Figure 15 : Flow chart utilisé pour la sélection des patients dans l'étude.....	34
Figure 16 : Flow chart, Hôpital Cochin, Paris.....	35
Figure 17 : Flow chart, Hôpital Roger Salengro, Lille.....	36
Figure 18 : Flow chart, Hôpital Nord, Saint Etienne.....	37
Figure 19 : Flow chart global.....	38
Figure 20 : Taux de métabolites (PEA et PLP) chez des patients présentant une hypophosphatasémie, ayant ou non une mutation du gène <i>ALPL</i>	51

Tableau I : Classification des hypophosphatasémies secondaires selon leur type..	28
Tableau II : Caractéristiques cliniques potentiellement liées à l'HPP chez les patients de rhumatologie et médecine interne ayant une hypophosphatasémie persistante, hôpital Cochin	42
Tableau III : Caractéristiques cliniques potentiellement liées à l'HPP chez les patients de rhumatologie et médecine interne ayant une hypophosphatasémie persistante, hôpital Roger Salengro.....	44
Tableau IV : Analyse globale des caractéristiques phénotypiques des patients issus de rhumatologie et de médecine interne ayant une hypophosphatasémie persistante	46

INTRODUCTION

Généralités

L'hypophosphatasie (HPP), décrite pour la 1^{ère} fois en 1948 (1), est une maladie héréditaire rare, caractérisée par un déficit de la minéralisation osseuse et dentaire liée à un déficit de l'activité de la phosphatase alcaline du sérum. La maladie est liée à des mutations du gène de la phosphatase alcaline (*ALPL*) codant pour la phosphatase alcaline non tissu-spécifique (TNSALP). Six formes cliniques de sévérité variable ont été définies en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et de la présence ou non de manifestations osseuses : périnatale (létale), périnatale bénigne, infantile, juvénile, adulte, et odontohypophosphatasie. Les formes sévères (périnatale et infantile) sont transmises sur le mode récessif autosomique tandis que les formes moins sévères peuvent être transmises sur le mode dominant ou autosomique récessif. La pénétrance est incomplète dans les formes dominantes, et l'expressivité est variable, y compris dans les formes familiales. Sur le plan biologique, la principale manifestation est la baisse persistante des phosphatases alcalines, ou hypophosphatasémie.

Les différentes formes d'HPP

Périnatale (létale)

C'est la forme la plus extrême d'HPP, survenant le plus précocement avec des manifestations in utero, évidentes à la naissance (2). Les déformations squelettiques sont les manifestations d'un défaut profond de minéralisation. A la naissance, les bébés peuvent souffrir de crises d'épilepsie, d'épisodes d'apnée avec cyanose et bradycardie, de fièvre inexplicquée, d'anémie, d'hémorragie intracrânienne et parfois d'hypoplasie pulmonaire. Le décès survient rapidement après la naissance.

Périnatale (bénigne)

En 2011 ont été décrit 17 cas de patients ayant des manifestations in utero d'HPP périnatale qui se sont améliorées avec une régression partielle des troubles et une

orientation vers un phénotype d'odontohypophosphatasie (3). Ces cas sont regroupés sous l'entité d'HPP périnatale bénigne, sans explication physiopathologique à cette amélioration spontanée.

Infantile

L'HPP infantile se manifeste avant l'âge de 6 mois (4). Le développement postnatal initial semble normal puis apparaissent un trouble de l'alimentation, des troubles du développement et de la marche, parfois associées à un rachitisme (2). Secondairement au défaut de minéralisation survient une déformation thoracique, associée à des fractures costales et une trachéomalacie qui prédisposent aux pneumopathies. Des troubles neurologiques peuvent être associés, notamment de l'hypertension intracrânienne pouvant mener à un œdème cérébral (5). Des troubles métaboliques tels l'hypercalcémie et l'hypercalciurie peuvent causer des vomissements, une néphrocalcinose et jusqu'à l'insuffisance rénale (2). 50% des enfants atteints décèdent dans l'enfance (6).

Juvenile

L'HPP juvénile se manifeste après l'âge de 6 mois. Les formes sont très variables pouvant être bénigne à sévère associées à un syndrome malformatif, un retard de croissance, des douleurs squelettiques, une faiblesse musculaire et un retard moteur. Sur le plan radiographique, les lésions s'apparentent à des lésions multifocales d'ostéomyélite chronique. On peut également observer des bandes radio-transparentes au niveau des métaphyses. Les symptômes persistent habituellement pendant la croissance (7) et peuvent parfois s'améliorer pendant la vie adulte grâce à la fusion des plaques de croissance.

Adulte

Elle se manifeste classiquement vers 40-60ans, l'âge moyen au diagnostic étant de 49 ans, et l'âge moyen des symptômes de 44ans (8). Les symptômes sont liés à l'ostéomalacie et aux arthropathies. La principale manifestation est la survenue récurrente de fractures, chez des sujets apparemment sains. Il s'agit fréquemment de fracture de stress des métatarses, avec un retard de consolidation, et un risque accru de pseudarthrose. Les douleurs de cuisses doivent faire évoquer une fracture

atypique fémorale. Il s'agit de fracture diaphysaire, subtrochantérique au niveau du cortex latéral, souvent unilatérale, parfois bilatérale. Des retards de consolidation, ainsi que des difficultés dans la prise en charge chirurgicale peuvent survenir. Parfois ces fractures s'associent à une baisse de la densité minérale osseuse, souvent diagnostiquée à tort comme « ostéoporose ».

Enfin, 60% des sujets féminins ont des dépôts de pyrophosphate de calcium pouvant être responsables d'épisodes d'arthrite microcristalline.

Sur le plan dentaire, on retrouve une perte prématurée des dents de lait, des troubles de l'émail dentaire, ainsi que de extractions multiples des dents (9).

Odontohypophosphatasie

C'est vraisemblablement la forme la plus fréquente d'HPP (10). Les symptômes dentaires peuvent être présents à n'importe quel âge, sans anomalie radiographique ou histologique évocatrice de rachitisme ou d'ostéomalacie. Elle est marquée par une chute prématurée d'une ou plusieurs dents de laits, qui se produit sans douleur, avec la racine de la dent intacte et sans saignement. Habituellement les incisives inférieures puis supérieures sont touchées en premier.

Epidémiologie de l'HPP

La prévalence est extrêmement variable selon la forme clinique. La prévalence des formes sévères a été estimée à 1/300 000 en France et en Europe du Nord (11) et 1/100 000 au Canada (4), celle des formes modérées pourrait atteindre 1/6 370. Il y a un effet fondateur au Canada, notamment dans les populations mennonites du Manitoba où approximativement 1 individu sur 25 est porteur d'une mutation du gène *ALPL*. Parmi ces individus, la prévalence des manifestations néonatales létales est estimée à 1 sur 2500 (12). Deux mutations fondatrices ont également été rapportées au Japon (13).

La prévalence des formes adultes modérées d'HPP est probablement sous-estimée, car bien que connue des pédiatres, la maladie l'est beaucoup moins chez l'adulte, et le diagnostic peu fréquemment évoqué.

L'HPP est due à des mutations induisant une perte de fonction du gène *ALPL* codant pour la TNSALP. Cette enzyme est une phosphomonoestérase ancrée à la face extracellulaire de la membrane plasmique et fonctionnelle sous forme homodimérique et parfois sous forme homotétramérique (14). La TNSALP est principalement exprimée dans les dents et l'os mais également dans le foie, le rein et le cerveau. Chez l'enfant, l'isoforme osseuse est la principale mesurée dans le sérum. Chez l'adulte, l'isoforme osseuse et hépatique ont des concentrations similaires.

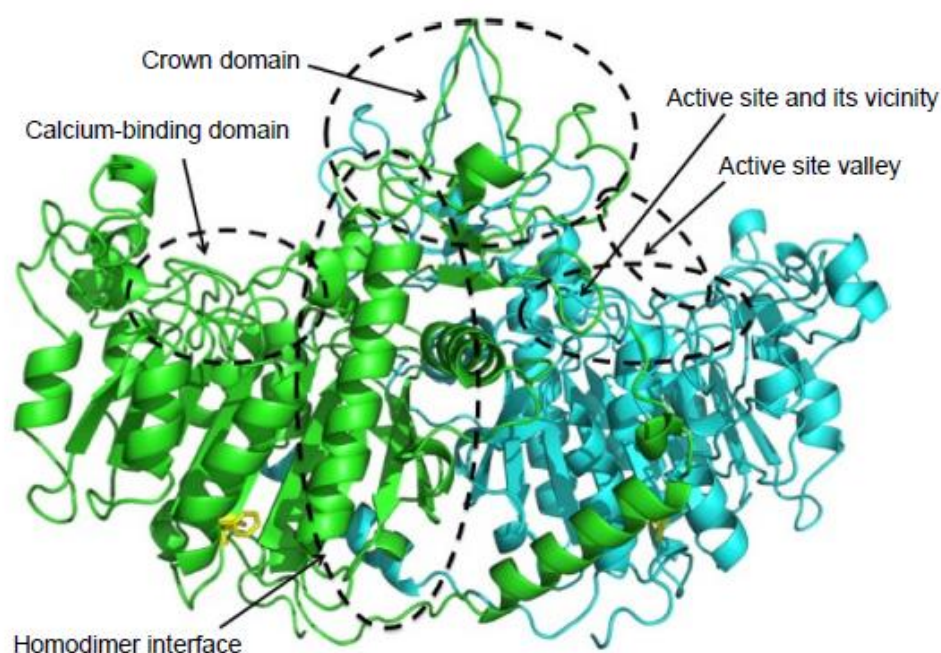


Figure 1 : Structure de la TNSALP, d'après Orimo et al 2016. (15)

Trois substrats de la TNSALP sont principalement caractérisés : le pyrophosphate inorganique (PPi), le phosphate de pyridoxal (PLP) et la phosphoéтанолamine (PEA). La TNSALP dégrade le PPi extracellulaire - puissant inhibiteur de la minéralisation - en phosphate inorganique (Pi). La TNSALP peut également déphosphoryler l'ostéopontine et par cette action diminuer sa fonction inhibitrice de minéralisation. Dans le cadre d'un déficit en TNSALP, l'augmentation du taux de PPi dans la matrice osseuse est une cause de rachitisme et d'ostéomalacie. La minéralisation des vésicules matricielles est maintenue via PHOSPHO1.

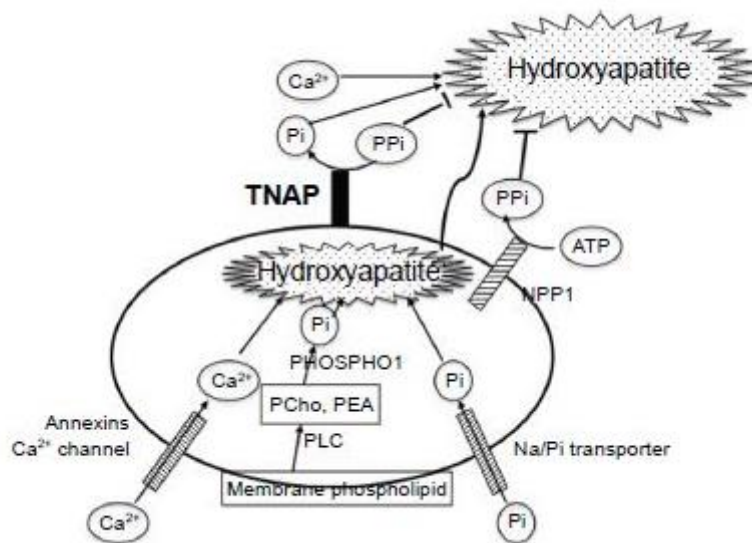


Figure 2 : Minéralisation des vésicules matricielles et de la matrice extracellulaire. Rôle de la TNSALP dans la minéralisation de la matrice extracellulaire, *d'après Orimo et al 2016. (15)*

PPi : pyrophosphate inorganique

PLP : phosphate de pyridoxal

PEA : phosphoetanolamine

Le PLP est la forme biologiquement active de la vitamine B6. La TNSALP hydrolyse le PLP en pyridoxal (PL). Dans le cadre d'un déficit en TNSALP, le PLP n'est pas dégradé en PL et ne peut pas traverser les membranes et jouer le rôle de cofacteur intracellulaire. Dans l'HPP on observe une élévation du taux de PLP dans le sérum des patients.

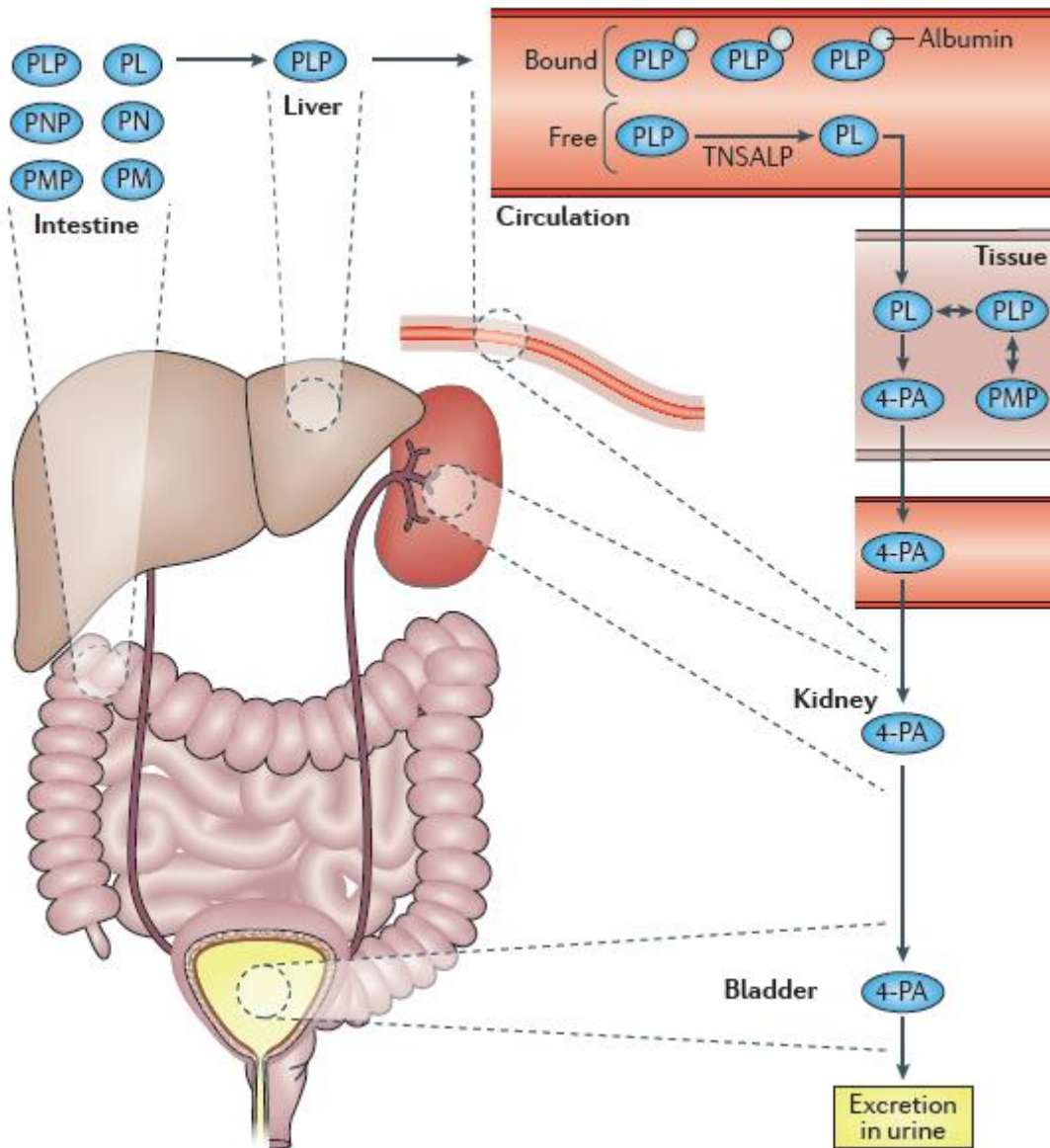


Figure 3 : Rôle de la TNSALP dans le métabolisme de la vitamine B6, d'après Whyte et al, 2016 (16)

PLP, PNP et PMP : forme phosphorylées de la vitamine B6

PL, PN, PM : formes déphosphorylées de la vitamine B6

4-PA : 4-pyridoxic acid : produit majeur de dégradation de la vitamine B6, excrétion urinaire.

Le taux de PEA urinaire est élevé dans les urines des patients affectés, mais son métabolisme exact n'est pas complètement élucidé. (17–19)

Physiopathologie de la malacie

Le processus physicochimique et biochimique de la minéralisation consiste en la déposition d'hydroxyapatite dans des zones de matrice extracellulaire, le long des fibrilles de collagène, et dans les vésicules matricielles produites par les chondrocytes et les ostéoblastes.

La 1^{ère} phase de minéralisation semble débuter dans les vésicules matricielles, où le calcium et le Pi s'accumulent.

Dans un second temps, les membranes des vésicules matricielles se rompent, et les cristaux d'HA sont exposés aux fluides extracellulaires, permettant leur propagation et déposition dans la matrice du collagène. Ce processus est régulé par l'interaction de facteurs favorisants et inhibiteurs, y compris la TNSLAP, le PHOSPHO1 et le Nucleoside pyrophosphohydrolase-1 (NPP1) -qui jouent rôle crucial dans la régulation du ratio Pi/PPi.

Dans l'HPP, la réduction d'activité de la TNSALP et l'accumulation du PPi, en excès, inhibent la nucléation des cristaux de phosphate de calcium dans les vésicules matricielles, bien que la fonction et la différenciation des ostéoblastes ne semblent pas altérées. De ces phénomènes résulte un défaut de minéralisation, et donc l'ostéomalacie observée dans l'HPP (20).

Physiopathologie de la CCA

La quantité de PPi extracellulaire dépend de deux sources : l'hydrolyse du nucléotide triphosphate et le transport du PPi intracellulaire par le Progressive Ankylosis Protein Homolog (ANKH) de la membrane des chondrocytes. En présence de magnésium, la phosphatase alcaline dégrade le PPi en orthophosphate. Ce dernier peut redevenir intracellulaire par l'action d'une protéine transporteuse (PiT-1) ; ce PPi intracellulaire stimule la phosphatase, diminuant le taux de pyrophosphate extracellulaire. Dans le cadre de l'HPP, la diminution de l'activité de la phosphatase favorise l'accumulation de PPi, et en présence de calcium, favorise la formation des cristaux. (*Hypophosphatasie : mieux comprendre pour mieux soigner, Hors Série spécial HPP, Archives de Pédiatrie 2016*)

Physiopathologie des calcifications tendineuses

Le mécanisme physiopathologique précis est peu clair, et peut sembler paradoxal puisque l'HPP est marquée principalement par un défaut général de minéralisation. Le PPi se lie fortement à l'hydroxyapatite (HA) et ces cristaux formés se développent

puis se dissolvent progressivement. A de plus faibles concentrations, le PPI semble favoriser la précipitation de phosphate inorganique et de calcium et ainsi former des cristaux de phosphate de calcium. De fait, si les concentrations de PPI sont basses dans certains tissus, cela pourrait stimuler les dépôts d'HA. (21)

■ Physiopathologie des manifestations neurologiques (épilepsie)

Dans le système nerveux, les enzymes de synthèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) à partir du glutamate, GAD6 et GAD7, sont PLP-dépendantes. Dans l'HPP sévères, la disponibilité réduite du PL intracellulaire paraît responsable des crises convulsives pyridoxino-sensibles chez les nouveau-nés. En effet, chez les souris Akp2-KO (invalidées pour le gène murin de l'*ALPL*), on observe une diminution de la quantité de GABA dosée dans des extraits de cerveau (22). GAD6 est plus fortement saturée par le PLP que GAD7. Cette dernière, localisée dans les terminaisons synaptiques, constitue l'enzyme de régulation de la transmission inhibitrice et son invalidation chez la souris est épiléptogène (23). L'administration de PLP aux souris Akp2-KO ou aux nouveau-nés atteints d'HPP sévère limite seulement temporairement les crises d'épilepsie sans améliorer leur survie (22,24).

Par ailleurs d'autres mécanismes peuvent être impliqués, puisque le PLP est également le cofacteur d'enzymes de synthèse d'autres neuromédiateurs tels que la sérotonine, la dopamine, l'histamine, la taurine dont le niveau est altéré chez des nouveaux nés hypophosphatasiques.

■ PAL et immunité

Depuis quelques années se pose la question de l'implication des PAL dans les maladies inflammatoires.

En effet, plusieurs études se sont intéressées à l'implication de l'activité enzymatique des PAL dans le système immunitaire. Dès 1989, *Marquez et al* (25) décrivait la variation de l'expression des phosphatases alcalines dans les lymphocytes B. L'augmentation de l'activité des PAL étant corrélée in vitro à la prolifération des lymphocytes B et à la synthèse d'anticorps de type IgM (Fig. 4).

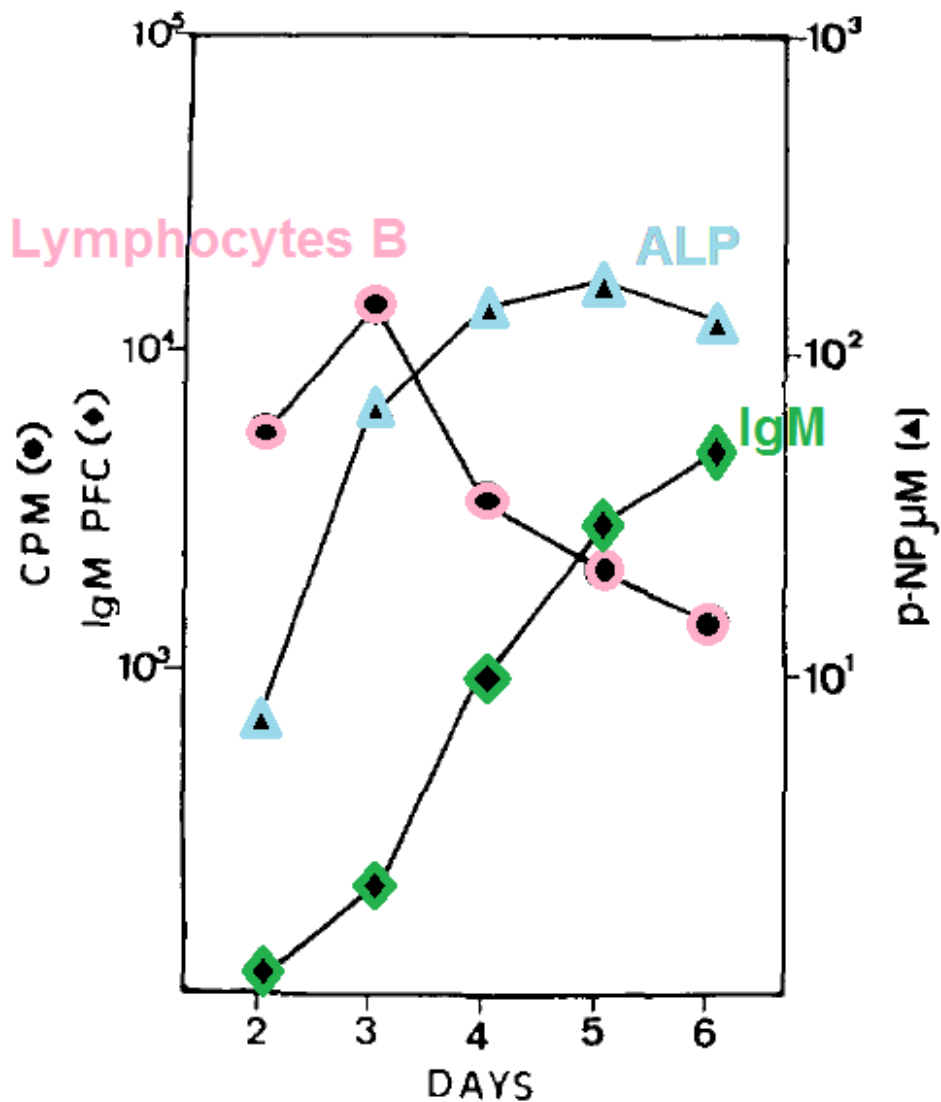


Figure 4 : Profil d'expression de l'activité des PAL et de la différenciation des lymphocytes B et synthèse d'IgM dans les cellules de rate traitées par anti Thy1 après stimulation par facteur de différenciation B, d'après Marquez et al (25)

Dans une autre étude, parue en 1999 (26), les auteurs ont étudié le lien entre les lipopolysaccharides (LPS) et les PAL. En effet, les LPS sont des facteurs qui activent différents types de cellules notamment les monocytes et macrophages et peuvent déclencher des cascades d'événements nocifs telle que l'inflammation. Les LPS favorisent la mitose et l'activation des lymphocytes, et induisent la sécrétion d'IL1 et le relargage de prostaglandines. In vitro, l'exposition des lymphocytes B aux LPS ou à des lipides synthétiques s'associe à une augmentation de l'expression des PAL (Fig. 5).

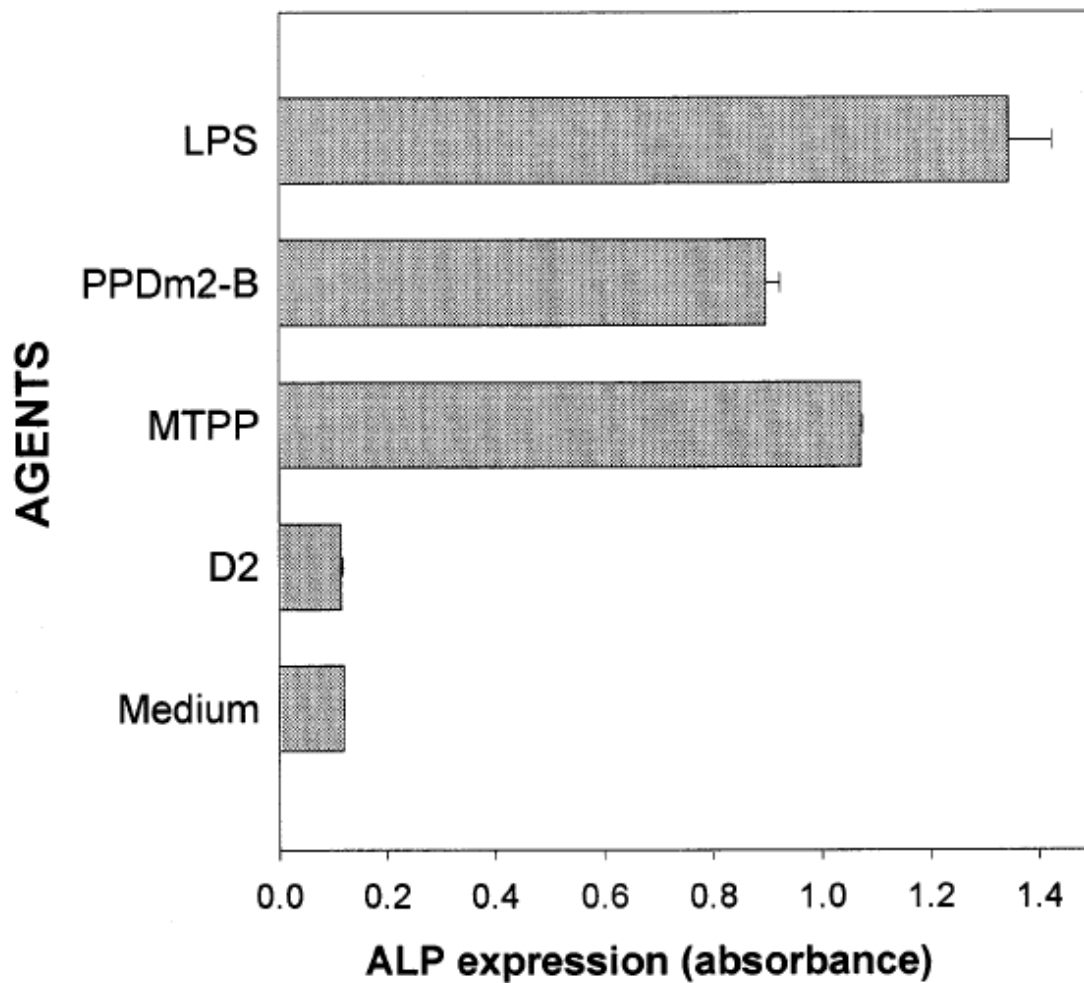


Figure 5 : Expression des PAL par les lymphocytes B après stimulation par LPS ou lipides de synthèses (PPDm2-B, MTPP, D2), d'après et *Souvannavong et al (26)*

En 2008, l'équipe du laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire de Lille s'est intéressée à la corrélation entre TNF- α et IL-1 β .

In vitro, dans un milieu de culture ostéogénique, la stimulation des cellules souches mésenchymateuses par le TNF- α et IL-1 β augmentent l'activité de la TNSALP (Fig. 6).

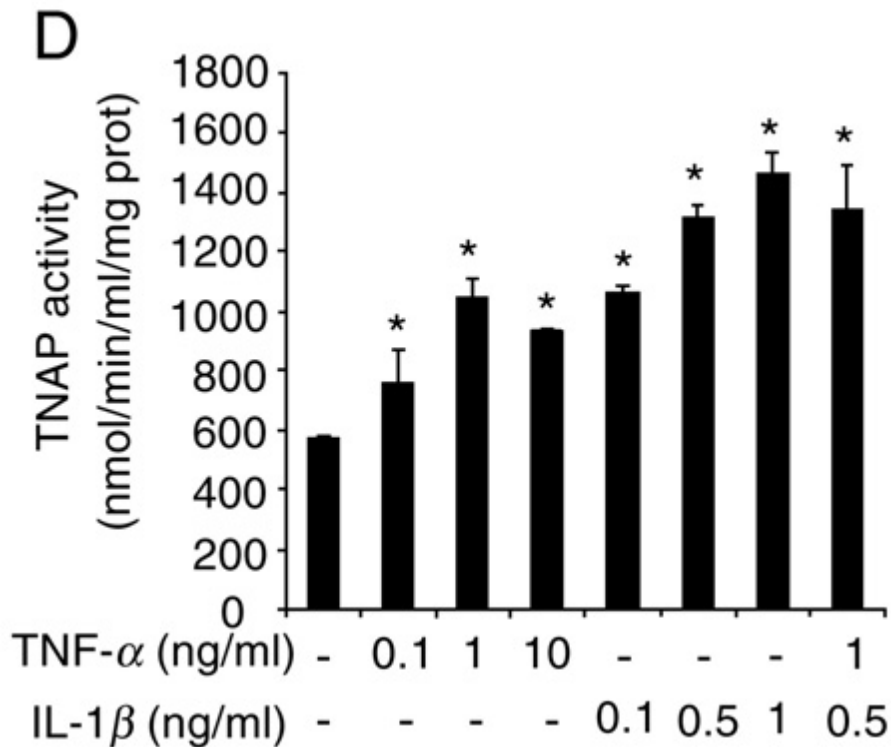


Figure 6 : Effet du TNF- α et IL-1 β sur l'activité de la TNSALP, in vitro. * = $p < 0,05$, d'après Ding et al (27)

Avec le TNF- α , on observe un effet dose entre 0 et 1ng/mL, puis une réduction de l'activité de la TNSALP lors de la majoration de la concentration en TNF- α à 10ng/mL. La question peut se poser de l'évolution de ce profil en cas de majoration des doses injectées, avec possiblement une diminution progressive de l'activité de la TNSALP.

En résumé, in vitro les PAL sont donc associées à la prolifération des lymphocytes B, à la synthèse des anticorps, au déclenchement d'une réaction inflammatoire et aux cytokines pro-inflammatoires.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite, l'activité de la maladie est corrélée non pas à une variation des PAL mais à une augmentation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline totale et osseuse comparée à des patients arthrosiques. Cette différence n'étant pas observée chez les patients lupiques (Fig. 7). De plus, chez les patients présentant un rhumatisme inflammatoire actif, il y a un pourcentage plus fréquent de patients ayant une activité anormale de la phosphatase alcaline, notamment de l'isoforme osseuse.

A TABLE 1
Activity (U/L) of Total Alkaline Phosphatase (AP) and Bone Isoenzyme (Iso) in Serum of Patients with Rheumatic Diseases

	Patients (n)	Total AP		Bone Iso	
		Median	Range	Median	Range
Osteoarthritis	28	138.5	62.0–189.0	21.5	12.0–35.0
*SLE (inactive)	14	93.5	48.0–157.0	19.5	11.0–37.0
*SLE (active)	10	120.0	55.0–173.0	20.0	14.0–31.0
Rheumatoid arthritis					
inactive	23	137.0	59.0–195.0	23.0	14.0–38.0
moderately active	22	154.5	83.0–278.0	42.5 ^b	12.0–96.0
very active	12	217.5 ^b	136.0–421.0	54.5 ^b	32.0–287.0
Ankylosing spondylitis					
inactive	10	129.5	60.0–164.0	23.5	10.0–33.0
weakly active	27	158.0	78.0–215.0	27.0	18.0–71.0
moderately active	12	197.5 ^b	92.0–306.0	49.5 ^b	24.0–165.0
very active	10	222.5 ^b	147.0–543.0	51.5 ^b	33.0–326.0

*SLE = systemic lupus erythematosus.

^b = significantly different ($p < 0.01$) in median test (28) from normal control, osteoarthritis and SLE groups.

B TABLE 2
Frequency (%) of Pathological Values of Total Alkaline Phosphatase (AP), Bone and Liver Isoenzymes (Iso) in Serum of Patients with Rheumatic Diseases

	Patients n	Pathological Results for					
		Total AP		Bone Iso		Liver Iso	
		n	%	n	%	n	%
Osteoarthritis	28	0	0	0	0	3	10.7
*SLE (inactive)	14	0	0	0	0	0	0
*SLE (active)	10	1	10.0	0	0	2	20.0
Rheumatoid arthritis							
inactive	23	1	4.3	0	0	3	13.0
moderately active	22	7	31.8	14	63.7	3	13.6
very active	12	10	83.3	10	83.3	6	50.0
Ankylosing spondylitis							
inactive	10	0	0	0	0	1	10.0
weakly active	27	3	11.1	6	22.2	3	11.1
moderately active	12	6	50.0	9	75.0	2	16.6
very active	10	9	90.0	9	90.0	5	50.0

Figure 7 : A. Variation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline selon l'activité de la maladie sous-jacente (PR, SPA, Lupus, Arthrose).

B. Fréquence des dosages pathologiques d'activité enzymatique des phosphatases alcalines selon l'isoforme (total, osseuse, hépatique).

D'après Siede et al (28)

Enfin, plus récemment, l'équipe de biochimie et de biologie moléculaire de Grenade a étudié la prolifération des lymphocytes T et de la synthèse de cytokines

inflammatoires chez des souris TNSALP +/- (souris hétérozygotes pour le gène *ALPL*, les modèles TNSALP -/- n'étant pas viables).

Le phénotype de ces souris était normal, et associé à une réduction de l'activité enzymatique de phosphatase alcaline dans le rein et l'iléon.

Les cellules immunitaires de ces souris, une fois stimulées par le LPS, produisaient de l'IL-6 et du TNF α en quantité moins importante chez les souris hétérozygotes versus contrôles (Fig.8)

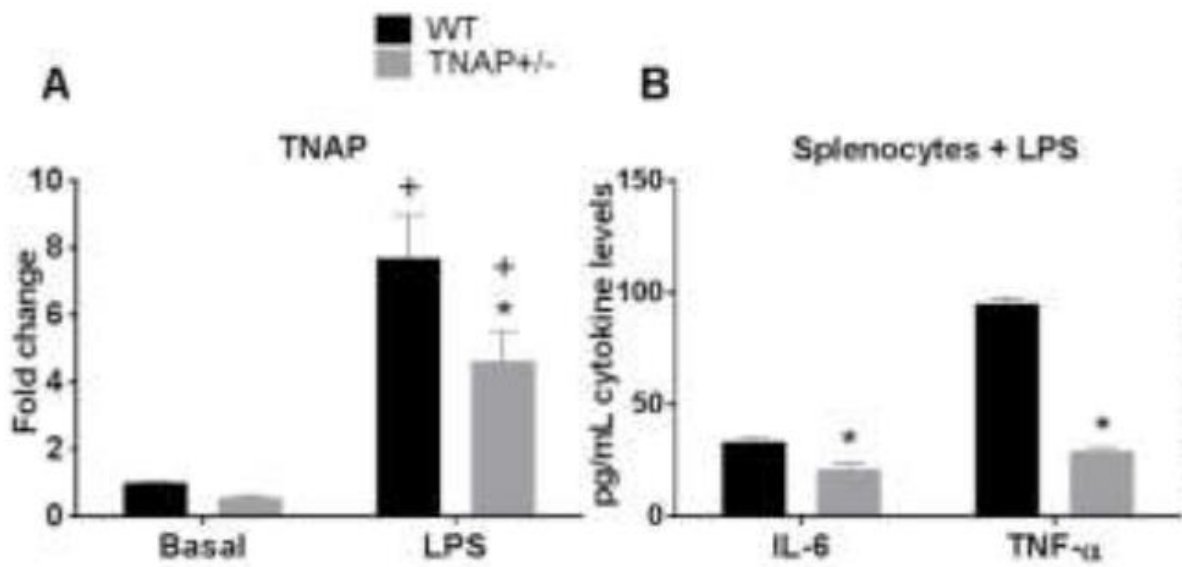


Figure 8 : Splénocytes de souris contrôles (WT) et mutées (TNAP+/-)

A : Profil d'expression de la TNSALP

B : Synthèse d'IL6 et de TNF α après stimulation des splénocytes par LPS

D'après Hernandez-Chirlaque et al (29)

In vivo, un traitement par anti-CD3 (modèle d'activation systémique des lymphocytes), induisait une diminution de l'induction de plusieurs gènes des lymphocytes T chez les souris TNSALP+/- versus contrôles, notamment l'IFN γ , CXCL9, IL-4, IL-5 et IL-22 (Fig.9).

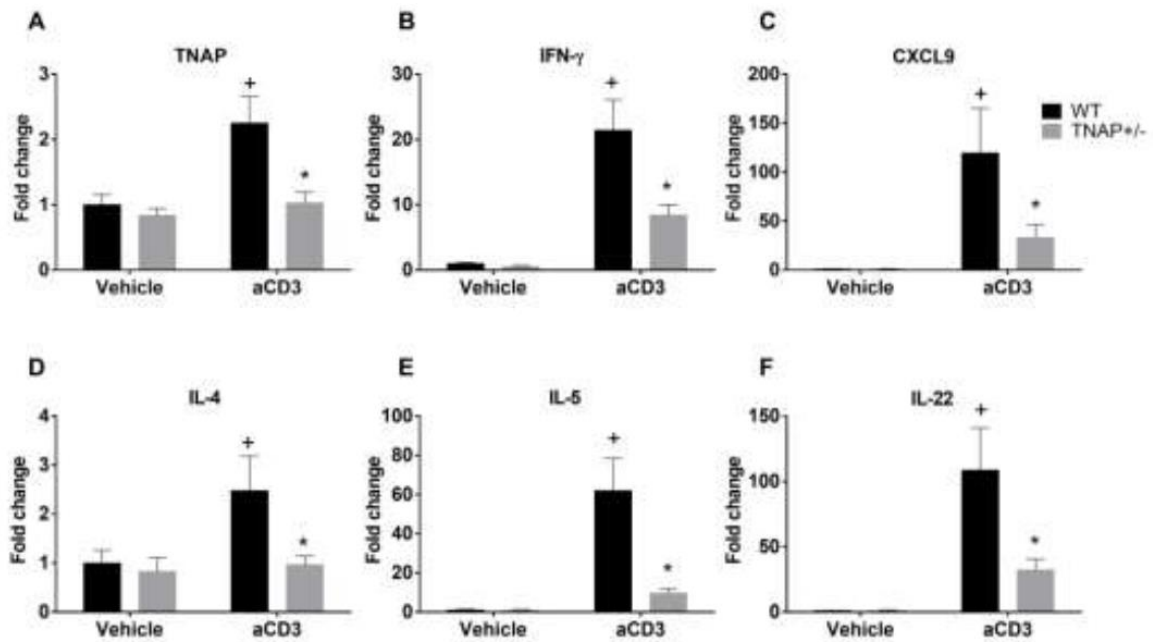


Figure 9 : Expression des gènes dans les lymphocytes T après stimulation par anti-CD3, D'après Hernandez-Chirlaque et al (29)

Dans cette même étude, un modèle de colite de souris a également été réalisé. On observait un degré plus faible d'inflammation et de fibrose chez les souris malades de génotype TNSALP+/- . Concernant les cytokines proinflammatoires, seul le taux d'IFN γ était significativement plus faible chez les souris TNSALP+/- (la réduction de synthèse du TNF α n'étant pas significative).

Il n'y avait pas de modification ni sur la prolifération des lymphocytes T, ni sur la différenciation des lymphocytes T en Th1, Th2 ou Th17.

A ce jour, aucune étude portant sur un modèle animal de rhumatisme inflammatoire chez des souris TNSALP+/- étudiant la variation de prolifération cellulaire lymphocytes B et T, d'expression enzymatique de la phosphatase alcaline ou d'expression des cytokines n'a été publiée.

Le gène *ALPL*, localisé sur le chromosome 1, contient 12 exons dont 11 codent pour la TNSALP (correspondant à 524 acides aminés). L'HPP est une maladie récessive due à des mutations homozygotes, des mutations hétérozygotes composites, ou dans de rares cas à une disomie uniparentale, conduisant à une perte de fonction du gène *ALPL*.

La transmission peut également être autosomique dominante, la mutation est alors hétérozygote, avec un effet dominant de l'allèle muté. La plupart des sujets atteints d'une HPP à transmission autosomique dominante ont une forme modérée.

Plus de 300 mutations de toute sorte (faux-sens, non-sens, mutation d'épissage, mutation du cadre de lecture) ont été décrites (30). Les larges délétions et insertions sont beaucoup plus rares.

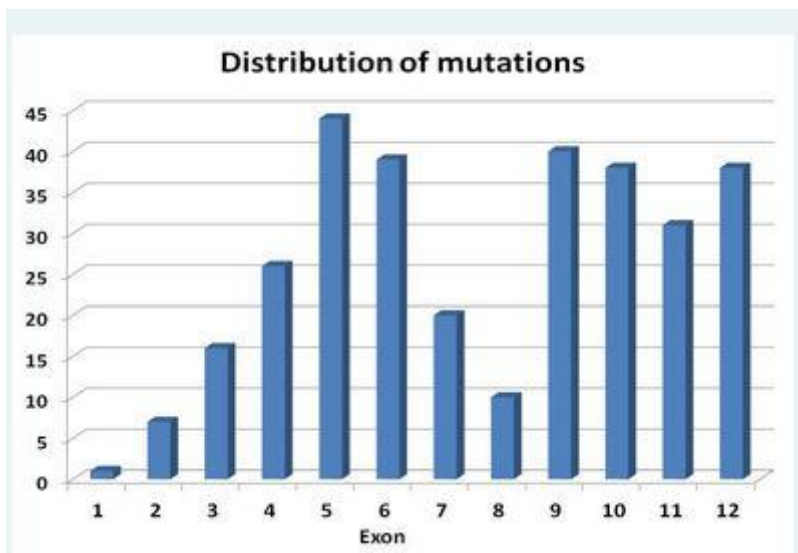


Figure 10 : Répartition des mutations du gène *ALPL* selon les exons, d'après le registre des mutations de *ALPL* (30)

Type of mutation	Number of mutations	%
Missense	244	71.9
Small deletions	38	11.2
Splicing	20	5.9
Nonsense	15	4.4
Small insertions	10	2.9
Large deletions	9	2.7
Ins/Del	2	0.6
Regulatory	1	0.3
Total	339	100

Figure 11 : Répartition des mutations du gène *ALPL* selon le type de mutation rapportée, d'après le registre des mutations de *ALPL* (30)

Le diagnostic de l'HPP est clinico-biologique. La confirmation de la présence d'une mutation n'est pas obligatoire, cependant l'analyse génétique par séquençage du gène *ALPL* est faite de façon quasi systématique afin d'orienter le conseil génétique, celui-ci étant facilité par la corrélation génotype-phénotype.

En effet, les études d'association génotype-phénotype ont montré que 90% des patients présentant un génotype identique partagent un phénotype commun. Cependant certains cas de jumeaux ou apparentés avec des phénotypes différents ont été rapportés, suggérant l'implication de facteurs épigénétiques dans l'expression phénotypique (31,32).

Les mutations localisées au niveau du site actif et à proximité du site actif, de l'interface de l'homodimère, du domaine de liaison et du site de liaison au Ca^{2+} (Fig. 1) sont principalement associées à un phénotype sévère, tandis que les mutations présentes dans la « vallée » du site actif ont un phénotype moins sévère. Les différences de phénotypes sont probablement liées à la différence de stabilité de la molécule et à l'activité résiduelle enzymatique (15).

Par exemple, dans le cadre de la délétion du nucléotide 1559 (c.1559del), responsable d'un décalage du cadre de lecture, la protéine mutée perd ses capacités d'ancrage, elle s'agrège dans l'appareil de Golgi, et est dégradée par le protéasome. Il n'y a presque plus d'activité enzymatique résiduelle (33).

Corrélation génotype-phénotype dans l'HPP adulte

Concernant la corrélation génotype-phénotype, peu de travaux ont été menés. Cela s'explique par la rareté de la maladie, et la grande variabilité des variants rapportés.

Cependant, dans l'étude de Tenorio et al (34) portant sur l'analyse moléculaire et clinique de patients ayant une suspicion d'hypophosphatasie, plusieurs mutations identiques ont été retrouvées chez des individus différents avec des phénotypes relativement similaires (Fig. 12). Par exemple, les 3 patients atteints de la mutation p.Thr166Ile avaient tous une perte prématurée des dents, des PAL osseuses et totales basses, l'un d'entre eux contrairement aux 2 autres souffrait de myalgie.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir une corrélation entre le génotype et le phénotype (mais des travaux sont en cours).

ALPL mutation	Proband ID	Adult HPP
p.Gly112Arg	HPP1	HP:0000938 Osteopenia HP:0003282 Low alkaline phosphatase
p.Gly112Arg	HPP15	HP:0003326 Myalgia HP:0002653 Bone pain HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Gly112Ser	HPP4	HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Thr166Ile	HPP10	HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Thr166Ile	HPP41	HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Thr166Ile	HPP31	HP:0003326 Myalgia HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Ser181Leu	HPP18	HP:0003326 Myalgia HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Ser181Leu	HPP34	HP:0002653 Bone pain HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Thr148Ile	HPP19	HP:0003326 Myalgia HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Thr148Ile	HPP21	HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Gly473Ser	HPP23	HP:0002653 Bone pain HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
c.473-2A>G	HPP26	HP:0003326 Myalgia HP:0002653 Bone pain HP:0006480 Premature loss of teeth

		HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Ser364Argfs*42	HPP24	HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Arg152Cys	HPP28	HP:0003326 Myalgia HP:0002653 Bone pain HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Arg136His	HPP29	HP:0003326 Myalgia HP:0002653 Bone pain HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Gly120Arg	HPP33	HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Leu118Met	HPP35	HP:0002653 Bone pain HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Glu291Lys	HPP36	HP:0000164 Abnormality of the teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Val130Glyfs*6	HPP37	HP:0003084 Fractures of the long bones HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.His171Arg	HPP40	HP:0006480 Premature loss of teeth HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Glu146Lys	HPP64	HP:0004322 Short stature HP:0001324 Muscle weakness HP:0003326 Myalgia HP:0002757 Recurrent fractures HP:0002150 Hypercalciuria HP:0006462 Generalized bone demineralization HP:0004348 Abnormality of bone mineral density HP:0001290 Generalized hypotonia
p.Val128Met	HPP5	HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Gly456Arg	HPP7	HP:0002653 Bone pain HP:0003282 Low alkaline phosphatase HP:0010684 Low alkaline phosphatase of bone origin
p.Phe328del	HPP71	HP:0004322 Short stature HP:0001324 Muscle weakness HP:0003084 Fractures of the long bones HP:0003282 Low alkaline phosphatase

Figure 12 : Génotypes et phénotypes des sujets adultes suspects d'HPP.

Regroupement selon la mutation. *Supplementary data d'après Tenorio et al (34)*

Un modèle génétique a été proposé dans lequel quatre allèles possibles (normal, modéré, sévère et sévère dominant) se combinent entre eux pour produire dix génotypes possibles et trois phénotypes (normal, modéré, sévère) (Fig. 13) (11). Néanmoins, il reste difficile de prédire de façon fiable la sévérité d'un phénotype à partir du génotype, probablement en raison de l'existence d'autres facteurs, génétiques ou non, mais aussi parce que ces tests ne reflètent qu'imparfaitement

une situation in vivo plus complexe (*Hypophosphatasie : mieux comprendre pour mieux soigner, Hors Série spécial HPP, Archives de Pédiatrie 2016*).

Tableau 2. Modèle génétique de l'hypophosphatasie [11].

		Allèle 1			
		N	m	s	S
Allèle 2	N	N/N [normal]	N/m [normal]	N/s [normal]	N/S [modéré]
	m		m/m [modéré]	m/s [modéré]	m/S [modéré] ou [sévère]
	s			s/s [sévère]	s/S [sévère]
	S				S/S [sévère]

Classification des allèles : N = normal ; m = modéré ; s = sévère ; S = sévère dominant ; les phénotypes sont indiqués entre crochets. Le modèle suppose qu'en l'absence d'effet dominant négatif, l'hétérozygote a un phénotype normal (haplosuffisance) et que l'allèle modéré m est dominant par rapport à l'allèle sévère s, c'est-à-dire que l'activité résiduelle de l'allèle modéré suffit à conférer un phénotype modéré. Le génotype S/m peut conduire à un phénotype modéré ou sévère selon la puissance de l'effet dominant et la valeur de l'activité résiduelle de l'allèle modéré.

Figure 13 : Modèle génétique de l'HPP, d'après Mornet et al (11)

Démarche diagnostique devant des PAL basses

Définition de l'hypophosphatasémie

Le seuil retenu dans la littérature pour des PAL basses est de 40UI/L (35). Un seuil de PAL inférieur à 30UI/L permet d'être plus spécifique dans la sélection des patients, tandis que des variations de PAL entre 30 et 40UI/L peuvent fréquemment se rencontrer en situation physiologique. Un seul dosage de PAL ne suffit pas, car de multiples facteurs peuvent influencer les PAL (à commencer par une erreur analytique), raison pour laquelle 2 dosages consécutifs de PAL basses sont requis pour parler d'hypophosphatasémie. Devant une hypophosphatasémie persistante, la 1^{ère} étape est d'éliminer une hypophosphatasémie secondaire.

Hypophosphatasémie secondaire

La principale cause d'hypophosphatasémie persistante est l'hypophosphatasie. Cependant de nombreuses causes d'hypophosphatasémie secondaire ont été décrites (tableau I). Il convient de les éliminer dans un premier temps. En rhumatologie, les deux principales causes sont la corticothérapie et le traitement par bisphosphonates.

Hypophosphatasemia based on temporal evolution		
Persistently low	Transiently low	Precipitously low
<ul style="list-style-type: none">• Hypophosphatasia (HPP: OMIM 146300, 241500, 241510)• Osteogenesis imperfecta type II (OMIM 166210)• Cleidocranial dysplasia (OMIM 166210)• Meleni joint disease (OMIM 613342)• Benign familial hypophosphatasemia (?)	<ul style="list-style-type: none">• Profound hypothyroidism• Cushing's disease• Bisphosphonate therapy• Renal osteodystrophy• Milk-alkali syndrome• Vitamin D intoxication• Wilson's disease• Nutritional deficiencies (vit C)• Hypomagnesemia• Hypozincemia• Celiac disease• Pernicious anemia• Radioactive heavy metal contamination	<ul style="list-style-type: none">• Cardiac bypass surgery• Major trauma• Major surgery• Cancers, myeloma, and chemotherapy• Transfusion (often massive)• Starvation/acute caloric restriction• Sepsis/multiorgan/hepatic failure• Analytic error• Improperly collected specimen (e.g., EDTA, citrate, oxalate)

Tableau I : Classification des hypophosphatasémies secondaires selon leur type, d'après McKiernan et al, 2013 (36).

De l'hypophosphatasémie à l'HPP

L'HPP est la principale cause génétique d'hypophosphatasémie persistante, due à un déficit de l'activité enzymatique de la TNSALP, secondaire aux mutations du gène *ALPL*.

En estimant la pénétrance chez les sujets hétérozygotes des mutations dominantes, la prévalence des formes modérées de l'HPP a été estimée à 1 / 6370 (11). Les manifestations musculo-squelettiques de la forme adulte de l'HPP étant plus fréquentes chez les sujets de sexe féminin.

Cependant, la prévalence et le spectre clinique de l'HPP adulte n'ont été que peu étudiés, et les patients peuvent être asymptomatiques, ou être mal diagnostiqués (les diagnostics souvent posés à tort étant l'ostéoporose post-ménopausique et l'arthropathie microcristalline idiopathique). La question s'est donc posée de savoir si des patients, adultes, présentant une hypophosphatasémie persistante présentaient des signes évocateurs d'une HPP non diagnostiquée.

Une première étude réalisée par McKiernan et al (35) a démontré qu'en population rurale, la prévalence de l'hypophosphatasémie persistante était de 1 sur 1544 (0.06%). Les caractéristiques phénotypiques des 269 patients avec hypophosphatasémie persistante ont été étudiées et comparées à 270 353 contrôles. Il en résulte que les patientes avec des PAL basses persistantes ont un risque accru d'avoir des dépôts articulaires de pyrophosphate de calcium et de chondrocalcinose, des anomalies du phosphore, des fractures de stress des métatarses ou du fémur, d'enthésopathies, d'hyperostose vertébrale engainante (maladie de Forestier) et de calcifications péri articulaires.

Une étude génétique a été réalisée chez 50 patients ayant des PAL basses persistantes, par séquençage Sanger systématique du gène *ALPL*. Quarante-deux des patients étaient porteurs d'une mutation considérée comme « positive ». Vingt-huit d'entre eux étaient porteurs d'un variant dit pathogénique, 8 d'un variant dit probablement pathogénique et 6 d'un variant de signification indéterminée (37). La présence de ces variants pathogènes était corrélée à des taux plus faibles de PAL totale et osseuse, et des taux plus élevés des substrats de la TNSALP : PLP et PEA (Fig. 14).

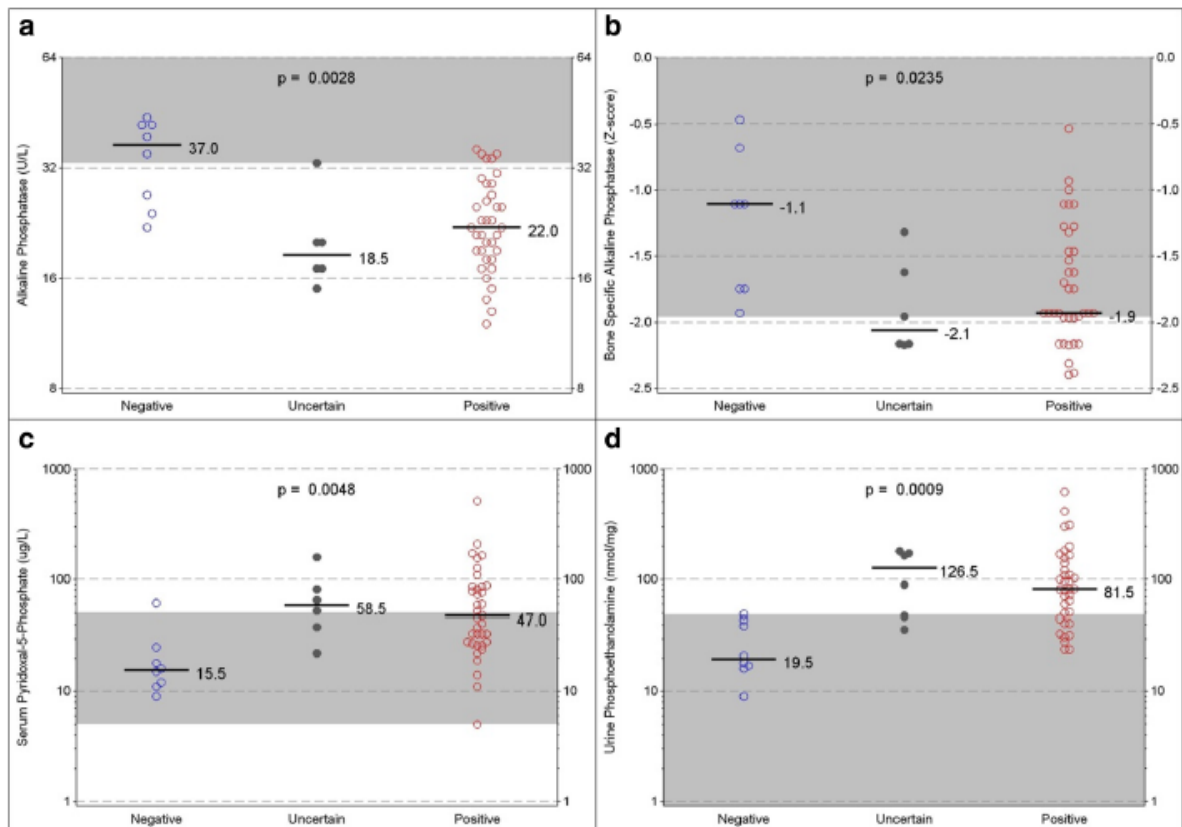


Figure 14 : Evaluation des taux de PAL, PAL osseuse, PLP et PEA en fonction de la pathogénicité du variant identifié sur *ALPL*, d'après *McKiernan et al (37)*

L'une des principales manifestations de l'HPP adulte est la survenue de fractures des métatarses, et de fracture atypique fémorale, avec parfois un retard de consolidation. L'une des problématiques est que l'hypophosphatasémie, marqueur biologique de l'HPP, peut passer inaperçue et l'HPP être mal diagnostiquée. Parfois le diagnostic d'ostéoporose fracturaire est posé à tort avec l'introduction d'un traitement anti-résorbeur de type bisphosphonates ou dénosumab.

Or plusieurs cas de fractures atypiques fémorales sont survenus chez des patients atteints d'HPP au cours d'un traitement par bisphosphonates (38,39).

Les bisphosphonates sont des analogues du PPI et peuvent non seulement inhiber le turnover osseux, mais également inhiber l'activité enzymatique de la TNSALP et de ce fait aggraver la symptomatologie des patients atteints d'HPP. Les bisphosphonates sont contre indiqués chez ces patients atteints et ne devraient pas être prescrits chez les patients avec des PAL basses persistantes.

Dans le cadre des fractures, il est important d'identifier une éventuelle HPP, afin de ne pas méconnaître le risque de pseudarthrose, de complication de prise en charge chirurgicale avec retard de cicatrisation, de ne pas instaurer un traitement par anti-résorbeurs et de discuter d'autres traitements anti-ostéoporotiques comme le tériparatide (40,41).

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la prévalence de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier et de sa reconnaissance en tant qu'anomalie biologique dans les dossiers médicaux.

Nous nous sommes posés la question de savoir quels étaient les caractéristiques phénotypiques des patients issus de rhumatologie et médecine interne avec une hypophosphatasémie persistante ; et parmi eux quelle proportion était traitée par bisphosphonates.

OBJECTIFS

1. Estimer la prévalence de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier dans 3 structures d'hospitalisation tertiaire (CHU de Lille, CHU de Saint Etienne, hôpital Cochin).
2. Estimer la prévalence de la reconnaissance de cette anomalie biologique dans les dossiers médicaux.
3. Dans un sous-groupe de population issu des services de rhumatologie et de médecine interne, établir les caractéristiques phénotypiques des patients ayant une hypophosphatasémie persistante.
4. Décrire les étiologies d'hypophosphatasémie secondaires.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude nationale multicentrique, sur 3 centres d'hospitalisation tertiaire à Lille (CHRU de Lille, Hôpital Roger Salengro), Saint Etienne (CHU de Saint Etienne, Hôpital Nord) et Paris (Hôpital Cochin).

Pour chaque centre, nous avons collecté l'ensemble des dosages de PAL réalisés en 2013 chez des patients hospitalisés. Nous avons exclus les prélèvements des patients provenant des services d'urgence et de réanimation, les situations d'urgences étant un facteur de risque de PAL basse et donc d'hypophosphatasémie secondaire (36).

La sélection des patients a été progressive (cf Flowchart, Fig.15).

Nous avons sélectionnés les patients ayant au moins 1 dosage de PAL inférieur à 30. Chez ces patients, nous avons regardé les antériorités de dosages et classé les patients en 3 catégories :

- 1/ Hypophosphatasémie persistante : patients ayant des PAL basses persistantes définis par au moins 2 dosages disponibles dont aucun dosage supérieur à 40.
- 2/ PAL fluctuantes : 1 ou plusieurs dosages supérieurs à 40.
- 3/ PAL basses isolée : 1 seul dosage disponible.

Le but de cette sélection étant de limiter le risque d'erreur analytique.

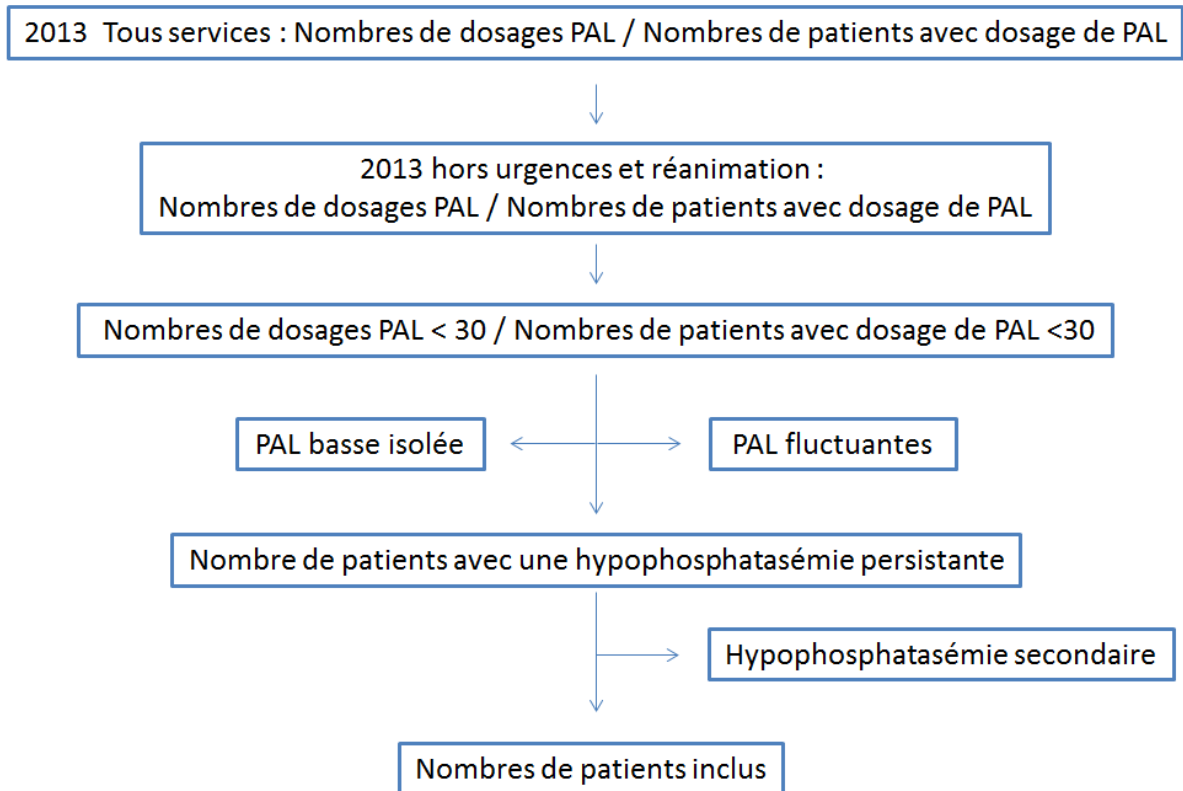


Figure 15 : Flow chart utilisé pour la sélection des patients dans l'étude

Nous avons consulté les dossiers médicaux informatiques de chacun des patients ayant une hypophosphatasémie persistante afin d'écartier les causes d'hypophosphatasémie secondaire, de savoir si l'hypophosphatasémie était mentionnée ou non dans les comptes rendu médicaux, et de savoir si les patients avaient été traités ou pas par bisphosphonates.

Les patients issus des services de rhumatologie et de médecine interne ont été contactés par téléphone afin de répondre à un questionnaire établissant la présence ou non de signes évocateurs d'hypophosphatasie adulte (annexe 1).

Hôpital Cochin

Pour l'hôpital Cochin, nous avons récupéré un fichier global des dosages de PAL en 2013, puis regardé l'ensemble des antécédents disponibles sur le logiciel des données biologiques STARE afin de constituer le groupe des hypophosphatasémies persistantes. Nous avons consulté les dossiers médicaux via le logiciel Médiweb. En 2013, tous services confondus, 71 784 dosages de PAL ont été réalisés, correspondant à 48 755 patients. En excluant les services d'urgence et de

réanimation, 59 996 dosages de PAL ont été réalisés correspondant à 26 484 patients. Deux-cent-quarante-et-un patients avaient une valeur ≤ 30 UI/l. Parmi eux, 66 avaient un seul dosage de PAL, 107 avaient des PAL fluctuantes, 68 présentaient une hypophosphatasémie persistante. Six patients ont été exclus en raison d'une hypophosphatasémie secondaire (2 chirurgie thoracique, 2 pathologies aiguës en USI, 2 cancers sous chimiothérapie), 62 patients ont été inclus (Fig. 16).

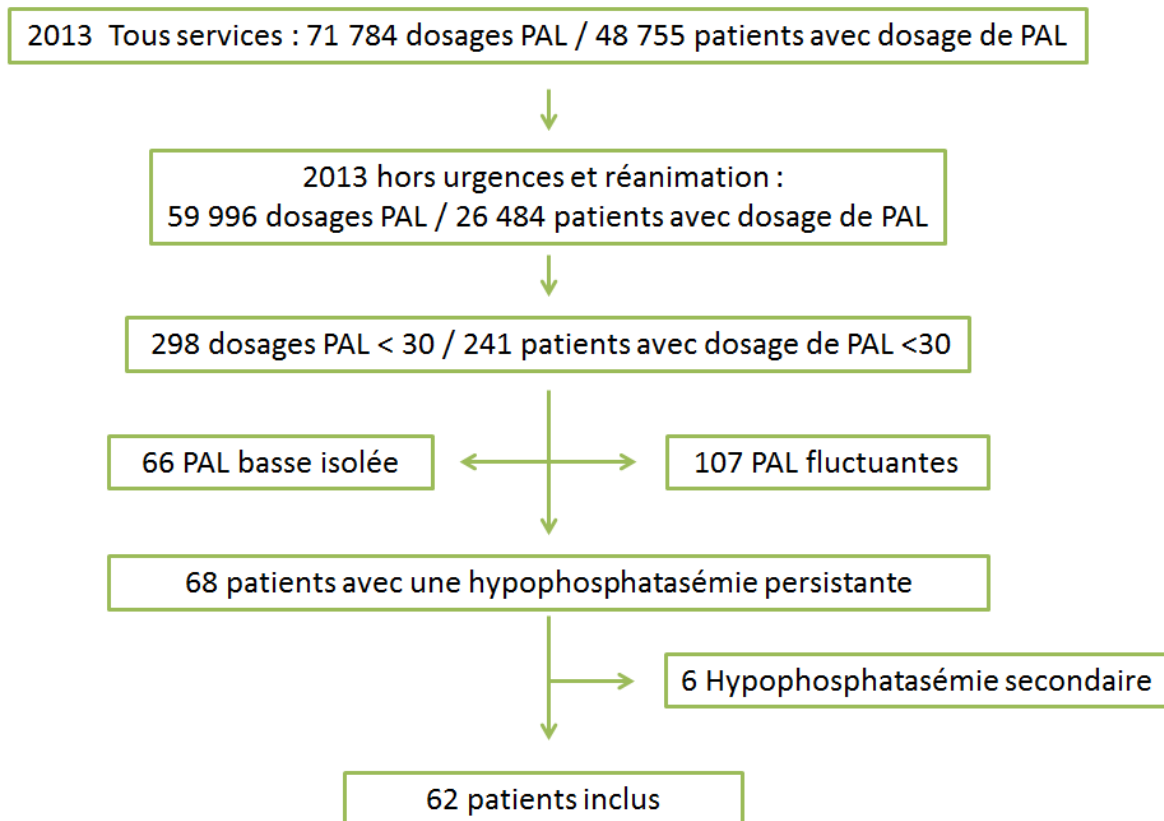


Figure 16 : Flow chart, Hôpital Cochin, Paris

CHU Lille

Pour l'hôpital Roger Salengro, les fichiers contenant l'ensemble des dosages de PAL sur 2011, 2012 et 2013 ont été analysés afin d'établir la liste des patients ayant une hypophosphatasémie persistante. Un déplacement spécifique a été réalisé afin de consulter les dossiers informatiques (utilisation du logiciel Sillage).

En 2013, tous services confondus, 161 338 dosages de PAL ont été réalisés, correspondant à 50 248 patients. En excluant les services d'urgence et de réanimation, 128 279 dosages de PAL ont été réalisés correspondant à 41 339

patients. Trois-cent-cinquante-huit patients avaient une valeur ≤ 30 UI/l. Parmi eux, 63 avaient un seul dosage de PAL, 208 avaient des PAL fluctuantes, 87 présentaient une hypophosphatasémie persistante. Dix-sept patients ont été exclus en raison d'une hypophosphatasémie secondaire (10 troubles du comportement alimentaire avec restriction calorique sévère, 1 décès dans les suites d'un sepsis, 5 néoplasies sous traitement, 1 chirurgie cardiovasculaire de type pontage), 70 patients ont été inclus (Fig. 17).

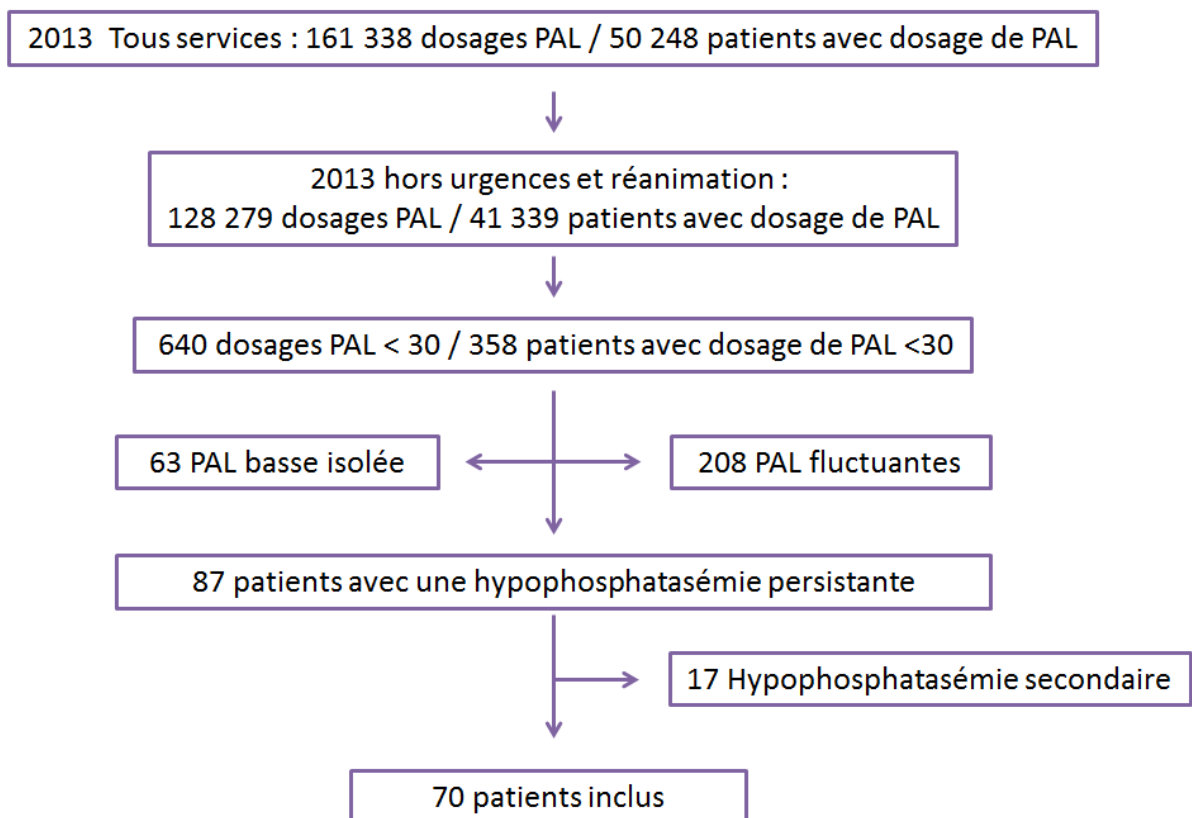


Figure 17 : Flow chart, Hôpital Roger Salengro, Lille

CHU Saint Etienne

Pour l'Hôpital Nord, l'établissement du statut des patients s'est également fait par analyse des fichiers contenant l'ensemble des dosages de PAL sur 2011, 2012 et 2013. Nous avons organisé un accès informatique à distance (accès VPN) afin de consulter les dossiers médicaux (logiciel CristalNet).

En 2013, tous services confondus, 55 729 dosages de PAL ont été réalisés, correspondant à 25 041 patients. En excluant les services d'urgence et de réanimation, 28 542 dosages de PAL ont été réalisés correspondant à 15 834

patients. Cent-dix-sept patients avaient une valeur ≤ 30 UI/l. Parmi eux, 45 avaient un seul dosage de PAL, 41 avaient des PAL fluctuantes, 31 présentaient une hypophosphatasémie persistante. Huit patients ont été exclus en raison d'une hypophosphatasémie secondaire (3 corticothérapie forte dose, 3 chirurgie – thoracique, orthopédique et cardiovasculaire-, 1 avec tentatives de suicides multiples et successives, 1 cancer sous chimiothérapie), 23 patients ont été inclus (Fig. 18).

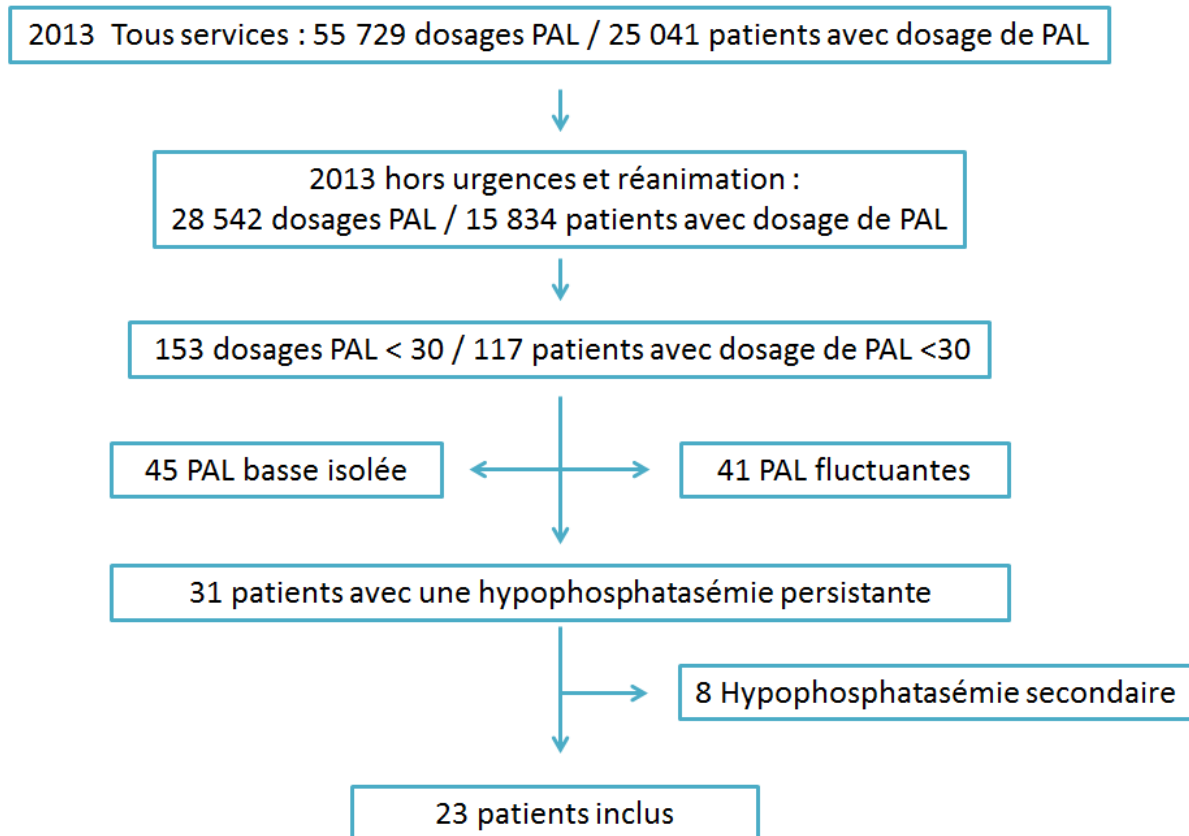


Figure 18 : Flow chart, Hôpital Nord, Saint Etienne

Au total, en 2013 tous services et hôpitaux confondus : 288 851 dosages de PAL ont été réalisés correspondant à 124 044 patients. En excluant les services d'urgence et réanimation, 216 817 dosages de PAL ont été réalisés correspondant à 83 657 patients. Sept-cent-seize patients avaient une valeur ≤ 30 UI/l. Parmi eux, 174 avaient 1 seul dosage, 542 plusieurs dosages, dont 186 n'avaient jamais de valeur > 40 (Fig. 19).

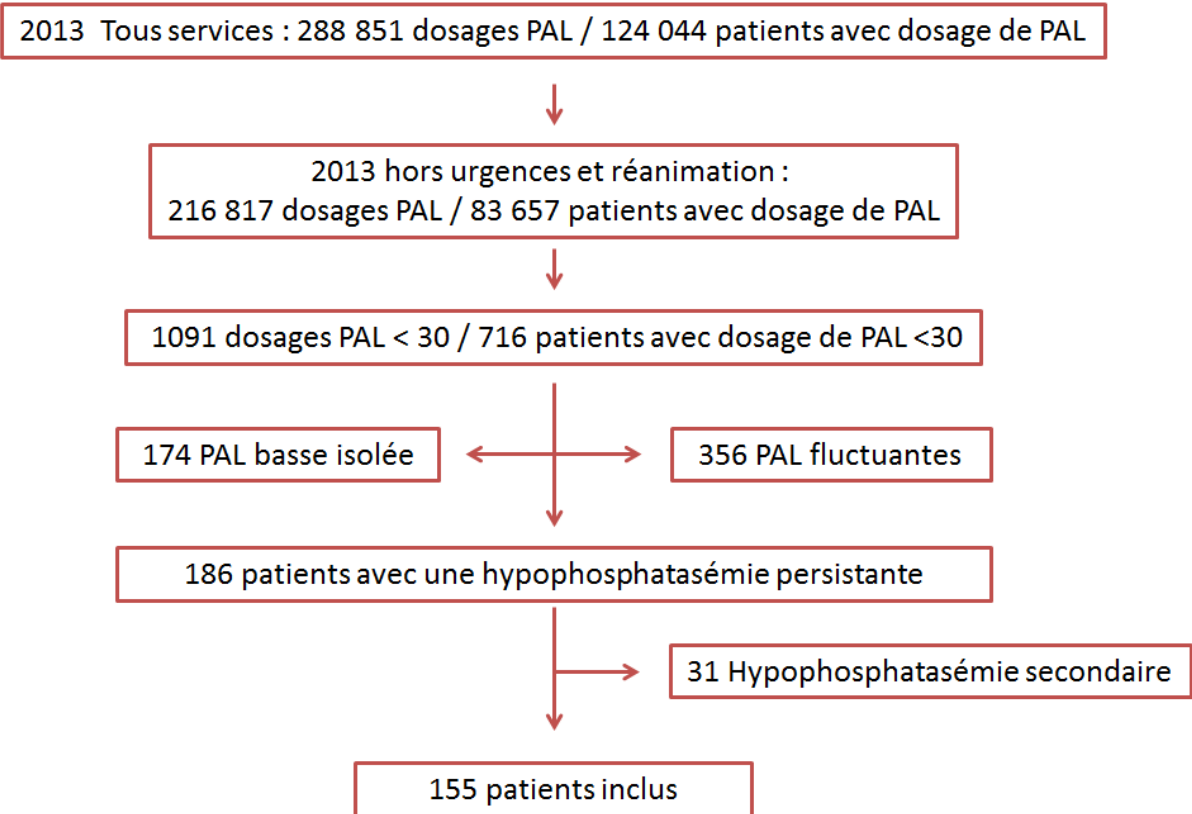


Figure 19 : Flow chart global

RESULTATS

Prévalence de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier

Hôpital Cochin, Paris

Sur l'hôpital Cochin, 62 patients ont été retenus sur 48 755 patients ayant été prélevés tous services confondus. La prévalence est donc de 0,127%. Lorsque l'on exclut les services d'urgences et réanimation, le nombre total de patients prélevés est de 26 484, ce qui permet d'estimer la prévalence à 0,23%.

L'âge moyen était de $46,5 \pm 17,7$ ans, et 73 % étaient de sexe féminin. Les patients étaient issus des services de rhumatologie (n=17), médecine interne (n=13), endocrinologie (n=14), gastro-entérologie (n=9), et de plusieurs autres services (de 1 à 3 patients chacun). Le principal motif d'hospitalisation rapporté dans les dossiers médicaux était : un rhumatisme inflammatoire (n=10), une connective (n=7), une hépatite virale ou métabolique (n=6), les autres causes étaient diverses (n=39). Aucun des motifs d'hospitalisation n'était en lien avec un symptôme typique d'HPP. Aucun patient ne provenait du service de chirurgie orthopédique.

Hôpital Roger Salengro, Lille

Sur l'hôpital Roger Salengro, 70 patients ont été retenus sur 50 248 patients ayant été prélevés tous services confondus. La prévalence est donc de 0,139%. Lorsque l'on exclut les services d'urgences et réanimation, le nombre total de patients prélevés est de 41 339, ce qui permet d'estimer la prévalence à 0,16%.

L'âge moyen était de $48,4 \pm 18,2$ ans, et 57% étaient de sexe féminin. Les patients étaient issus des services de médecine interne (n=9), rhumatologie (n=4), endocrinologie (n=7), psychiatrie (n=6), cardiologie (n=4), néphrologie (n=4), et de plusieurs autres services (de 2 à 3 chacun). Les causes d'hospitalisation étaient diverses et non en lien avec un symptôme typique d'HPP. Aucun patient ne provenait du service de chirurgie orthopédique.

Hôpital Nord, St Etienne

Sur l'hôpital Nord de St Etienne, 23 patients ont été retenus sur 25 041 patients ayant été prélevés tous services confondus. La prévalence est donc de 0,09%. Lorsque l'on exclut les services d'urgences et réanimation, le nombre total de patients prélevés est de 15 834, ce qui permet d'estimer la prévalence à 0,145%.

L'âge moyen était de $52,9 \pm 14,0$ ans, et 43,5% étaient de sexe féminin. Les patients étaient issus des services de rhumatologie (n=1), endocrinologie (n=7), cardiologie (n=3), et de plusieurs autres services (de 1 à 2 chacun). Aucun ne provenait de médecine interne (3 patients ont été exclus car ayant des causes secondaires d'HPP). La principale cause d'hospitalisation était la prise en charge d'un diabète (n=5), suivi de la prise en charge d'un flutter (n=3). Les autres causes d'hospitalisation étaient diverses et non en lien avec un symptôme typique d'HPP. Aucun patient ne provenait du service de chirurgie orthopédique.

Analyse globale

Au total, sur l'ensemble des 3 centres, 155 patients ont été retenus sur 124 044 patients ayant été prélevés tous services confondus. La prévalence est donc de 0,124%. Lorsque l'on exclut les services d'urgences et réanimation, le nombre total de patients prélevés est de 83 657, ce qui permet d'estimer la prévalence dans les centres d'hospitalisation tertiaire en France à 0,185%.

L'âge moyen était de $48,3 \pm 17,3$ ans, et 61,4% étaient de sexe féminin.

Reconnaissance ou signalisation dans le dossier de l'anomalie biologique

L'ensemble des dossiers médicaux des 155 patients retenus a été consulté afin d'établir la reconnaissance de cette anomalie biologique. Il s'agissait des comptes-rendus disponibles sur les différentes plateformes informatiques des 3 hôpitaux.

L'existence d'une hypophosphatasémie était mentionnée uniquement dans 2 dossiers, provenant du service de rhumatologie du Pr Dougados de l'hôpital Cochin. L'anomalie biologique n'a été signalée que dans 1.29% des cas.

Hôpital Cochin, Paris

Parmi les 62 patients présentant une hypophosphatasémie persistante, 25 étaient issus des services de rhumatologie et médecine interne. Vingt-quatre des 25 patients ont accepté de répondre au questionnaire standardisé. L'âge moyen était de $46 \pm 16,2$ ans, 83% (n=20) étaient de sexe féminin. Huit patients (7 femmes) avaient eu des fractures (métatarses, vertèbres, tibias, humérus, poignet, coude, côte, cheville). Aucun n'avait eu de fracture fémorale. Deux patients ont eu des retards de consolidation lors de ces fractures. Deux patients décrivaient un antécédent de rachitisme dans l'enfance, mais ne se considéraient pas atteint d'une maladie squelettique à l'âge adulte. Deux patientes (37 et 56 ans) avaient une chondrocalcinose symptomatique. Neufs patients (37,5%) rapportaient des troubles dentaires (les résultats sont détaillés dans le tableau I). Trois des patients recevaient un traitement par bisphosphonates en prévention de l'ostéoporose cortico-induite et dans le cadre de fracture ; malgré des PAL basses avant traitement (par BP et corticoïdes). Deux de ces 3 patients ont souffert de fracture lors du traitement par bisphosphonates (1 vertèbre, 1 poignet).

L'ensemble des caractéristiques phénotypiques de chaque patient sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques cliniques potentiellement liées à l'HPP chez les patients de rhumatologie et médecine interne ayant une hypophosphatasémie persistante, hôpital Cochin

Age	Sexe	Atcdt rachitisme	Atcdt familial d'HPP	Diagnostic	Atcdt de fracture	CCA	Troubles dentaires	BP
42	F	Oui	Non	Sd de Sjögren	10	Non	Oui (TE)	Non
37	F	Non	Non	Sd de Sjögren		Non	Oui (TE)	Non
24	F	Non	Non	Lupus		Non	Oui (PPDL)	Non
36	F	Non	Non	SAPL	2 humérus	Non	Non	Non
46	F	Non	Non	Vascularite à ANCA		Non	Non	Non
62	F	Non	Non	OMC		Non	Non	Non
67	F	Non	Non	Sd des Antisynthétase	3 côtes, 1 vertèbre	Non	Non	Oui*F
41	F	Non	Non	Discopathie mécanique		Non	Non	Non
22	F	Non	Non	RIC		Non	Non	Non
22	F	Non	Non	PR		Non	Non	Non
64	F	Non	Non	PR	3 côtes	Oui	Non	Oui
51	F	Non	Non	PR		Non	Oui (AS, RG)	Non
36	F	Non	Oui	PR	2 tibia	Oui	Oui (RG, DM)	Non
33	F	Non	Non	SPA		Non	Non	Non
56	F	Non	Non	SPA	1 coude	Non	Non	Non
43	F	Non	Non	SPA		Non	Oui (FD)	Non
34	F	Non	Non	Sclérodemie	1 tibia	Non	Non	Non
73	F	Non	Non	Horton		Non	Non	Oui*F
72	F	Non	Non	PR		Non	Non	Non

53	M	Non	Non	Vascularite cérébrale	2 tibias, 1clavicule	Non	Oui (TE)	Non
59	M	Oui	Non	Arthrose sévère		Non	Oui (AS,TE)	Non
61	M	Non	Non	RIC		Non	Oui (TE)	Non
24	M	Non	Non	Uvéïte		Non	Non	Non

Atcdt : Antécédent, Sd : syndrome, PR : polyarthrite rhumatoïde, SPA : spondylarthrite, SAPL: syndrome des antiphospholipides , ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, RIC : rhumatisme inflammatoire chronique, OMC : œdème maculaire cystoïde
TE : trouble de l'émail (dentaire), PPDL : perte précoce des dents de lait (avant 3 ans), AS : avulsion spontanée, RG : récession gingivale, FD : fracture dentaire, DM : dent mobile
BP : bisphosphonates, *F : fracture pendant le traitement par anti-résorptif

Hôpital Roger Salengro, Lille

Parmi les 70 patients ayant une HPP persistante, 13 étaient issus des services de rhumatologie et de médecine interne. Neuf ont accepté de répondre au questionnaire téléphonique. L'âge moyen était de 38,4±15,4 ans, 66% (n=6) étaient de sexe féminin. Parmi ces 9 patients, 3 patients ont des antécédents de fracture (fémur dans l'enfance, tibia et doigt).

Deux patients ont été traités par bisphosphonates avec des PAL basses pré traitement. Aucun n'a fracturé sous bisphosphonates.

Quatre patients ont été traités par corticoïdes avec des PAL basses pré traitement.

Il n'y avait aucun antécédent personnel de rachitisme ou de chondrocalcinose, ni familial d'hypophosphatasie. Six patients rapportaient des troubles dentaires (tableau III).

L'ensemble des caractéristiques phénotypiques des patients sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques cliniques potentiellement liées à l'HPP chez les patients de rhumatologie et médecine interne ayant une hypophosphatasémie persistante, hôpital Roger Salengro

Age	Sexe	Atcdt rachitisme	Atcdt familial d'HPP	Diagnostic	Atcdt de fracture	CCA	Troubles dentaires	BP
32	M	Non	Non	Sd de Churg-Strauss	1 Fémur	Non	Oui (TE, AS, RG)	Non
40	M	Non	Non	Myosite nécrosante HMG CoA réductase	Non	Non	Oui (TE)	Non
39	F	Non	Non	Acrosyndrome	Non	Non	Oui (TE, RG)	Non
24	F	Non	Non	Myalgies	Non	Non	Oui (RG)	Non
74	F	Non	Non	Sd de Sjögren	Non	Non	Non	Non
43	F	Non	Non	Panniculite	Non	Non	Oui (RG, DM)	Non
37	F	Non	Non	Lupus	Non	Non	Oui (TE, RG, DM)	Oui
19	F	Non	Non	Chondrite, Hashimoto	1 Tibia	Non	Non	Non
38	M	Non	Non	Dysplasie monostotique	1 Doigt	Non	Non	Oui

Atcdt : Antécédent, Sd : syndrome

TE : trouble de l'émail (dentaire), AS : avulsion spontanée, RG : récession gingivale, DM : dent mobile

BP : bisphosphonates

Hôpital Nord, Saint Etienne

Parmi les 23 patients ayant une HPP persistante, seule 1 patiente provenait du service de rhumatologie et aucun du service de médecine interne. Il s'agissait d'une patiente de 50ans, suivie pour des douleurs articulaires dans le cadre d'une maladie de Crohn sous biothérapie, n'ayant pas de traitement pas corticoïdes ni BP. La patiente rapportait des crises de chondrocalcinose et des troubles dentaires à type de récession gingivale et de dents mobiles.

Analyse globale

Au total, 34 patients ont répondu au questionnaire, 79,4% étaient des femmes, d'âge moyen $44,1 \pm 15,5$ ans. Concernant les caractéristiques cliniques : 5,9 % (n=2) rapportaient un antécédent personnel de rachitisme, 2,9% (n=1) un antécédent familial d'HPP, 8,8% (n=3) une CCA symptomatique et 32,5% (n=11) un antécédent personnel de fracture dont 6 (18,2%) avaient des antécédents multiples de fracture.

Concernant l'utilisation d'un traitement anti-résorbeur: 14,5% des patients (n=5) étaient en cours de traitement ou avait été traité par BP malgré des PAL basses avant traitement.

Sur le plan dentaire : 26,5% (n=9) avaient un trouble de l'émail dentaire, 23,5% (n=8) une récession gingivale, 11,7% (n=4) des dents mobiles et 8,8% (n=3) une chute spontanée des dents adultes.

L'ensemble des données sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Analyse globale des caractéristiques phénotypiques des patients issus de rhumatologie et de médecine interne ayant une hypophosphatasémie persistante

Caractéristiques	Résultat % (n)
Âge (ans, ± DS)	44,4±15,5
Sexe féminin	79,4 (27)
Antécédent personnel de rachitisme	5,9 (2)
Antécédent familial d'HPP	2,9 (1)
CCA symptomatique	8,8 (3)
Antécédent personnel de fracture	32,5 (11)
Antécédent personnel de fractures multiples	18,2 (6)
Traitement par BP	14,5 (5)
Au moins 1 anomalie dentaire	48,5 (16)
Troubles de l'émail	26,5 (9)
Récession gingivale	23,5 (8)
Dents mobiles	11,7 (4)
Chute spontanée des dents	8,8 (3)

Etiologies des hypophosphatasémies secondaires

Afin d'écarter des causes secondaires d'hypophosphatasémie, nous nous sommes référés aux causes rapportés par McKiernan et al (tableau I) (35,36).

Hôpital Cochin, Paris

Six des 68 patients (8,8%) ont été exclus: 2 avaient été hospitalisés dans le cadre de chirurgie thoracique, 2 étaient pris en charge pour des pathologies aiguës en unité de soins intensifs, sans contrôle des PAL dans le service de sortie et à distance, 2 patients étaient suivis pour un cancer sous chimiothérapie.

Hôpital Roger Salengro, Lille

Dix-sept des 87 patients (19,5%) ont été exclus: 10 en raison de troubles du comportement alimentaire avec restriction calorique sévère, 5 étaient en cours de prise en charge pour des cancers solides ou hémopathies, 1 patient était hospitalisé dans le cadre d'un pontage coronaire, enfin 1 patient était hospitalisé pour sepsis et est décédé.

Hôpital Nord, Saint Etienne

Huit des 31 patients (25,8%) ont été exclus : 3 en raison d'une corticothérapie forte dose per os ou en bolus, sans PAL disponible avant traitement, 3 en raison d'une prise en charge chirurgicale (thoracique, vasculaire et orthopédique), 1 néoplasie sous chimiothérapie et enfin 1 patiente avec intoxications médicamenteuses volontaires multiples en un laps de temps court.

Au total, 31 des 186 patients (20%) ont été exclus en raison d'une hypophosphatasémie secondaire.

DISCUSSION

Nous avons montré dans cette étude que la prévalence de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier en France était de 0,124%. La moyenne d'âge des patients était de 48,3±17,3 ans et 61,4% étaient des femmes. Ces résultats viennent conforter les résultats de notre étude préliminaire portant uniquement sur l'hôpital Cochin (42).

La prévalence de 0,124% dans notre population est plus importante que la prévalence de 0,06% rapportée dans une large cohorte rurale publiée par McKiernan et al en 2014, qui utilisait une valeur seuil de 30UI/l pour définir l'hypophosphatasémie (35).

Cette anomalie biologique n'est que très rarement reconnue dans les dossiers médicaux. Pourtant, sur les 34 patients interrogés issus des services de médecine interne et de rhumatologie, une proportion importante de patients rapportaient des symptômes pouvant être rapportés à des formes d'hypophosphatasie adulte. Pour rappel, ces patients étaient âgés d'en moyenne 44,4±15,5 ans, 79,5% étaient de sexe féminin. Sur le plan rhumatologique : 32,5% des patients déclaraient avoir un antécédent de fracture dont 18% un antécédent de fractures multiples. Aucun n'avait eu de fracture atypique fémorale ni de fracture de stress des métatarses. Environ 9% rapportaient un antécédent de chondrocalcinose. Sur le plan dentaire, 48,5% des patients décrivaient au moins 1 anomalie dentaire (principalement des troubles de l'émail et/ou une pathologie gingivale). La présence d'une symptomatologie rhumatologique ou dentaire ne permettait pas de porter plus d'importance à l'anomalie biologique. Ces résultats sont à mettre en relief avec une étude parue récemment, portant sur l'analyse de 38 patients atteints d'une forme adulte d'HPP – génétiquement confirmée chez 32 patients- (43). Il s'agit de la plus grande cohorte d'HPP adulte parue à ce jour. Dans une population d'âge et de sexe semblable (médiane 45ans, 79% de sexe féminin), les auteurs rapportaient une proportion similaire de fracture, avec un antécédent de fracture chez 39% des patients, dont 16% avec des fractures multiples. Cependant, les fractures des métatarses étaient plus fréquentes (21% versus aucun cas rapporté chez nos patients). De même pour les fractures fémorales (3% versus aucun). Sur le plan dentaire : 47% des patients présentaient des anomalies dentaires (à type de perte prématurée des dents permanentes – avant 50ans-, de trouble de l'émail et de caries sévères).

Par ailleurs, l'hypophosphatasémie est une contre-indication aux traitements anti-résorbeurs de type bisphosphonates et dénosumab. En effet des cas de fractures atypiques fémorales survenues chez des patients ayant une hypophosphatasie et étant traités par bisphosphonates et dénosumab (chez des patients antérieurement traités par bisphosphonates) ont été décrits (38,44). Il y a 3 cas de fractures atypiques dont 2 sous dénosumab. Cependant, même dans des services spécialisés tels la rhumatologie et la médecine interne, la présence d'une hypophosphatasémie n'était pas prise en compte, avec 4 patients traités par bisphosphonates dans le cadre du traitement d'une ostéoporose fracturaire ou en prévention d'une ostéoporose cortico-induite, et 1 patient traité par bisphosphonates pour une dysplasie fibreuse monostotique. Il paraît donc essentiel d'insister auprès des différents spécialistes de l'existence de cette contre-indication.

Signification de l'hypophosphatasémie

Corrélation génétique

Dans la mesure où les patients ne provenaient pas forcément de notre service, où aucun n'avait consulté au motif d'une suspicion d'HPP et qu'à l'heure actuelle aucun traitement n'est remboursé pour la forme adulte d'HPP, nous n'avons pas proposé de dépistage systématique génétique par séquençage du gène *ALPL*. La décision de réaliser un test génétique a été prise au cas par cas.

Cependant, une étude réalisée en Espagne a exploré la présence de mutation du gène *ALPL* chez des patients ayant une hypophosphatasémie persistante (45).

Dans cette étude, suite à l'analyse des bases de données biologiques, 42 patients ont été inclus. Ils avaient une hypophosphatasémie persistante (définie par au moins un dosage inférieur à 26UI/l et aucun dosage supérieur à 40UI/l) et non expliquée. La moitié des patients étaient porteurs d'une mutation prédite délétère. Les taux moyens de PAL étaient similaires chez les patients porteurs d'une mutation ou non. Ces résultats suggèrent donc que l'hypophosphatasémie est donc un marqueur fortement corrélé à la présence d'une mutation du gène *ALPL*, et donc d'une hypophosphatasie.

A ce jour, aucune étude n'a porté sur les familles de ces patients adultes porteurs de mutation.

En pratique, lors du rendu des résultats de recherche de mutations du gène *ALPL*, les généticiens rapportent des mutations connues comme pathogènes, c'est-à-dire que ces mutations ont été répertoriées chez des patients avec une hypophosphatasie et sont considérées comme pathogènes. Dans certains cas, la mutation n'est pas connue au préalable et est dite non répertoriée. Se pose alors la question de savoir si cette mutation est pathogène ou non. Les éléments à prendre en compte sont : la localisation de la mutation (en séquence codante ou non, du promoteur ...), le type de mutation (faux-sens, non-sens, synonyme, décalage du cadre de lecture...), la fréquence de la population en population générale (via des databases de type ExAC) ou encore l'acide aminé concerné par la mutation. En effet, certains acides aminés sont très conservés entre les espèces et de fait une substitution de cet aminé est plus susceptible d'être délétère. Plusieurs scores (CADD, Poly-Phen2, SIFT) servent de facteurs prédictifs afin de savoir en fonction du type de mutation son caractère pathogène ou non (46).

Enfin, dans certains cas pour des mutations de signification indéterminée, une étude fonctionnelle peut-être réalisée par étude du transcrit par exemple.

■ **Corrélation biochimique**

Une des autres approches pourrait être l'approche biochimique. Nous n'avons réalisé aucun dosage spécifique, notamment des métabolites chez ces patients. Pour rappel, le gène *ALPL* code pour la TNSALP dont les substrats sont le PLP et le PEA urinaire. Riancho-Zarrabeitia et al ont montré que des taux bas de PAL étaient corrélés à une augmentation du taux de ces métabolites, qui de fait ne sont plus dégradés. De plus, il y avait une association entre la présence d'un allèle muté et le taux de PEA urinaire et de PLP (Fig. 20) (45).

Concernant le PLP, la moitié des patients mutés avait un taux supérieur à la norme, alors qu'aucun des patients non mutés n'avait un taux de PLP supérieur aux normes. Le dosage du PLP en cas de PAL basse pourrait être un facteur prédictif de la présence d'une mutation génétique.

Concernant le PEA urinaire, même si ces différences sont significatives lorsque l'on compare les 21 patients mutés aux 21 patients non mutés ; à l'échelle individuelle on constate que seulement un patient muté avait un taux de PEA urinaire supérieur aux normes.

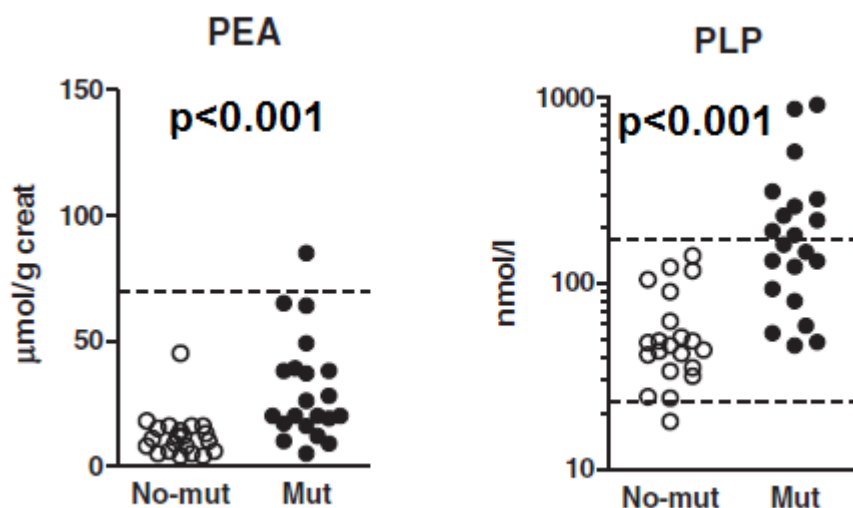


Figure 20 : Taux de métabolites (PEA et PLP) chez des patients présentant une hypophosphatasémie, ayant ou non une mutation du gène *ALPL*, d'après *Riancho-Zarrabeitia et al, 2016 (45)*.

Forces et limites de notre étude

L'un des points forts de notre étude est son caractère multicentrique et reproductible, incluant un nombre important de patients. Nous avons utilisé un seuil à 30UI/L sur l'année 2013 afin de sélectionner les patients avec plus de spécificité concernant l'hypophosphatasémie. De plus, nous avons consulté l'intégralité des dossiers médicaux disponibles de 155 patients, afin de pouvoir exclure les patients présentant une cause secondaire d'hypophosphatasémie avec précision. L'ensemble de cette démarche nous a permis d'établir une prévalence fiable de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier.

Notre étude présente des limites. Tout d'abord nous avons utilisé des seuils de sélection de PAL identiques dans les 3 centres hospitalo-universitaires, malgré des techniques d'analyse différentes, et des seuils variables de normalité. Cependant, afin d'avoir une sélection similaire et dans un second temps de pouvoir homogénéiser la conduite à tenir, il nous a semblé important de garder les mêmes valeurs seuils. La similarité de la prévalence de l'hypophosphatasémie entre les 3 groupes conforte ce choix. A noter cependant que nous n'avons sélectionné que les patients ayant des PAL inférieurs à 30UI/L en 2013. Certains patients ont

potentiellement eu des dosages de PAL inférieurs 30UI/L sur les années précédentes et entre 30 et 40UI/L sur 2013 et n'ont pas été inclus.

Par ailleurs, nous n'avons pas recueilli les données cliniques de l'ensemble des patients mais uniquement ceux de rhumatologie et de médecine interne. Cette démarche s'explique du fait de l'implication supposée des PAL dans le système immunitaire. Nous avons supposé qu'en sélectionnant ces patients, nous serions plus proches des formes adultes d'HPP. Les résultats de notre enquête téléphonique, comparés à ceux de Schmidt et al confortent cette approche (43).

La modalité de recueil des données a pu induire un biais de déclaration et nous n'avons pas de groupe contrôle qui permettrait de comparer l'incidence des différents troubles musculo-squelettiques et dentaires recherchés.

Enfin, nous n'avons pas réalisé de tests génétiques ni de dosages des métabolites (tels le PLP ou le PEA urinaire) chez nos patients, qui auraient pu confirmer le diagnostic d'HPP adulte.

Hypophosphatasémies secondaires

La principale interrogation porte sur les causes d'hypophosphatasémie secondaire.

Situation à risque : médecine d'urgence et réanimation

Nous avons exclu d'emblée les patients présentant des situations à risque d'hypophosphatasémie tels les services d'urgence et réanimation.

En effet : les situations de stress et les situations de choc et de défaillance d'organe favorisent la synthèse de radicaux libres (ou dérivés réactifs de l'oxygène) et de peroxy-nitrite. Ces derniers peuvent inactiver les PAL et expliquer donc une hypophosphatasémie aiguë. L'expression de NO synthase inductible est inversement corrélée à l'activité des PAL dans le duodénum des rats exposés aux LPS (47). A noter : plusieurs études suggèrent l'efficacité de l'injection de phosphatase alcaline recombinante chez des patients présentant une insuffisance rénale aiguë associée à un sepsis (47–49).

Par ailleurs, le stress oxydatif pourrait induire (via le VEGF) un ralentissement du turn-over osseux et donc une baisse d'activité des PAL (50).

Hypophosphatasémie et turn over osseux

Les causes les plus fréquentes (tableau I), telles l'hypothyroïdie, la maladie de Cushing et l'ostéogénèse imparfaite sont sous-tendues par un mécanisme physiopathologique similaire : celui d'une atteinte du remodelage osseux et plus particulièrement une baisse de l'ostéo-formation.

Tout comme les maladies liées à un haut remodelage osseux sont associées à une élévation des PAL (l'hyperthyroïdie, le Paget...) ; les situations de bas remodelage osseux sont associées à une baisse des marqueurs de l'ostéo-formation dont les PAL.

Dans l'hypothyroïdie, on observe une diminution de la fréquence d'activation des unités de remodelage de 28 % par rapport à la normale. Les phases de résorption et de formation sont allongées (51,52).

Dans la maladie de Cushing, on observe une diminution de différenciation et d'activité des ostéoblastes, partiellement favorisée par des dérèglements des hormones sexuelles (53).

L'ostéogénèse imparfaite, est caractérisée par une masse osseuse faible. Les mutations du collagène impliquent un défaut d'ostéoformation, qui peut dans les formes II être létale avec absence complète d'ossification (54).

Principales causes d'hypophosphatasémie secondaire dans notre cohorte

Restriction calorique sévère

Dans notre cohorte, la principale cause d'HPP secondaire était la restriction calorique sévère. Cette étiologie a été retenue par extension à ce qui a été observé chez l'enfant. Dans une étude datant de 1955, Ruth Schwartz a montré que chez des enfants africains souffrant de kwashiorkor, les PAL étaient abaissés, avec un taux plus faible de PAL en fonction de la sévérité de la dénutrition. La renutrition permettait une augmentation et une normalisation du taux de PAL (55). Le kwashiorkor est une dénutrition protéino-énergétique sévère de l'enfant. Chez nos patients atteints de troubles du comportement alimentaire, il pourrait être intéressant d'étudier la variation des PAL en fonction de l'apport protéique et énergétique déclaré ; afin d'être sûr de la réalité de cette association chez l'adulte.

Pontage vasculaire

Une autre cause fréquemment retrouvée est le pontage vasculaire. Cette cause est décrite depuis les années 90 (56,57), mais également plus récemment chez l'enfant. La baisse des PAL pendant et au décours de la chirurgie est même un facteur pronostic. Le mécanisme physiopathologique précis n'est pas connu. Certains auteurs ont étudié l'impact de l'injection de PAL bovine dans la paroi vasculaire lors de la chirurgie, sans amélioration notable sur la survie.

La corticothérapie : une cause certaine d'hypophosphatasémie secondaire ?

Cette cause a été retenue par Whyte MP dans *Pediatric bone* (58), ouvrage de référence sur l'hypophosphatasie. Nous avons donc décidé d'exclure ces patients.

Sur le plan physiopathologique, il est établi que la corticothérapie induit une ostéoporose à bas niveau de remodelage, qui s'apparente à l'hypercorticisme de la maladie de Cushing. In vivo, les glucocorticoïdes inhibent la prolifération des préostéoblastes et stimulent l'apoptose des ostéoblastes. A faibles doses, les glucocorticoïdes favorisent l'autophagie des ostéocytes, et à forte dose leur apoptose (59).

La question se pose de savoir si la corticothérapie induit véritablement une baisse des PAL, marqueur de l'ostéoformation.

La littérature à ce sujet est pauvre et contradictoire. Lo Cascio et al ont étudié 6 patients traités par prednisone 25mg/j pendant 15 jours dans le cadre d'une sarcoïdose ou d'un lymphome. Les auteurs ont constaté une baisse significative des PAL, qui restaient cependant dans les limites de la normale (60). Lems et al ont rapporté une baisse significative du taux de PAL chez 8 sujets de sexe masculin, « jeunes », sains, traités par prednisone 10mg/j pendant 4 semaines, sans que soit spécifié le taux de PAL atteint (61). Le mécanisme serait une diminution de l'activité ostéoblastique.

A contrario, Gennari et al ont étudié l'impact de 20mg de prednisone par jour chez 10 patients atteints de connectivite ou de BPCO : le traitement était associé à une augmentation significative du taux de PAL (62).

Quant à l'effet des bolus de corticoïdes, Lems et al ont dosé les PAL de J3 à J42 chez 17 patients atteints d'une PR active après réalisation de 3 bolus de 200mg IV

de methylprednisolone. Il n'y avait pas de variation significative du taux de PAL chez ces patients (63).

La question est de savoir si c'est la cortisone ou l'inflammation qui ont un impact sur les PAL.

PAL fluctuantes

Enfin, les patients ayant des PAL fluctuantes représentaient 0,28% de l'ensemble des patients prélevés en 2013 ; et 0,42% des patients en excluant les services d'urgence et de réanimation. Nous n'avons pas étudié spécifiquement les dossiers de ces patients afin d'explorer des éventuelles causes d'hypophosphatasémie secondaire transitoires. Aucune étude spécifiquement dédiée n'a été publiée à ce jour ; et l'analyse de ces patients pourrait justifier une étude à part entière.

Hypophosphatasie adulte : vers un traitement curatif ?

De récents progrès ont été réalisés dans le traitement de l'HPP. Depuis mars 2016, le STRENSIQ - traitement enzymatique substitutif par asfotase alpha, forme humaine de la TNSALP - a obtenu l'AMM dans le traitement des formes périnatales/infantiles et juvéniles symptomatiques et présentant des critères d'évolutivité (64). Le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance. La poursuite de ce traitement au-delà de l'âge osseux adulte doit être discutée au cas par cas.

Parmi les études ayant contribué à la mise en évidence de l'efficacité de l'asfotase alpha, une seule s'est intéressé à l'HPP chez le patient adulte. Parmi les 13 patients traités, tous âgés de 13 à 65 ans, 2 l'étaient pour une forme adulte d'HPP. Dans cette étude, le principal critère de jugement était la variation du taux de métabolites des PAL. Une réduction significative du taux de PLP plasmatique a été observée dans le groupe traité versus contrôle. En revanche la diminution du taux plasmatique de PPi n'était pas significative (64).

Des études complémentaires sont donc nécessaires dans les formes adultes d'HPP afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

CONCLUSION

Il s'agit du premier travail en population française et hospitalière sur la prévalence de l'hypophosphatasémie. C'est un travail original, qui non seulement a permis d'établir la prévalence hospitalière de l'hypophosphatasémie en centre hospitalo-universitaire français à 0,124% mais également d'établir que cette anomalie biologique n'est quasiment jamais relevée dans les dossiers médicaux et devraient l'être : à la fois, en raison du risque possible d'une forme adulte génétique d'hypophosphatasie, et de la contre-indication des traitements anti-résorbeurs.

Ce travail confirme la présence, chez les patients présentant une hypophosphatasémie, de manifestations cliniques (douleurs articulaires, périarticulaires et troubles de la minéralisation) proches de ceux de l'HPP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1911. juin 1948;75(6):822-31.
2. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 8 mars 2012;366(10):904-13.
3. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega JA, Ryan LM, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. oct 2011;26(10):2389-98.
4. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med*. mai 1957;22(5):730-46.
5. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. févr 2009;25(2):217-23.
6. Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, éditeurs. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. In: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease [Internet]*. San Diego: Academic Press; 2013 [cité 29 juin 2017]. p. i-iii. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123878298000378>
7. Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. *Bone*. déc 2016;93:125-38.
8. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. mai 2013;54(1):21-7.
9. Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Curr Opin Rheumatol*. juill 2016;28(4):448-51.
10. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. juin 2015;75:229-39.
11. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*. mai 2011;75(3):439-45.
12. Greenberg CR, Taylor CL, Haworth JC, Seargeant LE, Philipps S, Triggs-Raine B, et al. A homoallelic Gly317-->Asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites. *Genomics*. juill 1993;17(1):215-7.
13. Ozono K, Michigami T. Hypophosphatasia now draws more attention of both clinicians and researchers: a commentary on Prevalence of c. 1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasias in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet*. mars 2011;56(3):174-6.
14. Hawrylak K, Stinson RA. Tetrameric alkaline phosphatase from human liver is converted to dimers by phosphatidylinositol phospholipase C. *FEBS Lett*. 23 févr 1987;212(2):289-91.
15. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:777-86.
16. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2016;12(4):233-46.

17. Millán JL. *The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization. Calcif Tissue Int.* oct 2013;93(4):299-306.
18. Coburn SP. *Vitamin B-6 Metabolism and Interactions with TNAP. Subcell Biochem.* 2015;76:207-38.
19. Street SE, Kramer NJ, Walsh PL, Taylor-Blake B, Yadav MC, King IF, et al. *Tissue-nonspecific alkaline phosphatase acts redundantly with PAP and NT5E to generate adenosine in the dorsal spinal cord. J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 3 juill 2013;33(27):11314-22.
20. Bianchi ML. *Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* déc 2015;26(12):2743-57.
21. Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, et al. *Calcific peri-arthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2014;29(4):929-34.
22. Waymire KG, Mahuren JD, Jaje JM, Guilarte TR, Coburn SP, MacGregor GR. *Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6. Nat Genet.* sept 1995;11(1):45-51.
23. Kash SF, Johnson RS, Tecott LH, Noebels JL, Mayfield RD, Hanahan D, et al. *Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 déc 1997;94(25):14060-5.
24. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, et al. *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. Bone.* juin 2007;40(6):1655-61.
25. Marquez C, Toribio ML, Marcos MA, de la Hera A, Barcena A, Pezzi L, et al. *Expression of alkaline phosphatase in murine B lymphocytes. Correlation with B cell differentiation into Ig secretion. J Immunol Baltim Md 1950.* 1 mai 1989;142(9):3187-92.
26. Souvannavong V, Andréau K, Adam A, Chaby R. *Effect of synthetic lipids on apoptosis and expression of alkaline phosphatase in B-lymphocytes: influence on lipopolysaccharide action. FEMS Immunol Med Microbiol.* oct 1999;26(1):37-47.
27. Ding J, Ghali O, Lencel P, Broux O, Chauveau C, Devedjian JC, et al. *TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells. Life Sci.* 10 avr 2009;84(15-16):499-504.
28. Siede WH, Seiffert UB, Merle S, Goll HG, Oremek G. *Alkaline phosphatase isoenzymes in rheumatic diseases. Clin Biochem.* avr 1989;22(2):121-4.
29. Hernández-Chirlaque C, Gámez-Belmonte R, Ocón B, Martínez-Moya P, Wirtz S, Sánchez de Medina F, et al. *Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Expression is Needed for the Full Stimulation of T Cells and T Cell Dependent Colitis. J Crohns Colitis.* 30 déc 2016;
30. *ALPL gene mutations database [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php*
31. Macfarlane JD, Kroon HM, van der Harten JJ. *Phenotypically dissimilar hypophosphatasia in two sibships. Am J Med Genet.* 1 janv 1992;42(1):117-21.
32. Moore CA, Ward JC, Rivas ML, Magill HL, Whyte MP. *Infantile hypophosphatasia: autosomal recessive transmission to two related sibships. Am J Med Genet.* mai 1990;36(1):15-22.

33. Orimo H, Goseki-Sone M, Inoue M, Tsubakio Y, Sakiyama T, Shimada T. Importance of deletion of T at nucleotide 1559 in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in Japanese patients with hypophosphatasia. *J Bone Miner Metab.* 2002;20(1):28-33.
34. Tenorio J, Álvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, Martos-Moreno GÁ, Mandrile G, de la Flor Crespo M, et al. Molecular and clinical analysis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. *Am J Med Genet A.* mars 2017;173(3):601-10.
35. McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juill 2014;29(7):1651-60.
36. McKiernan FE, Shrestha LK, Berg RL, Fuehrer J. Acute hypophosphatasemia. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2014;25(2):519-23.
37. McKiernan FE, Dong J, Berg RL, Scotty E, Mundt P, Larson L, et al. Mutational and biochemical findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 12 avr 2017;
38. Sutton RAL, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. « Atypical femoral fractures » during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2012;27(5):987-94.
39. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2009;24(6):1132-4.
40. Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2007;92(4):1203-8.
41. Camacho PM, Mazhari AM, Wilczynski C, Kadanoff R, Mumm S, Whyte MP. ADULT HYPOPHOSPHATASIA TREATED WITH TERIPARATIDE: REPORT OF 2 PATIENTS AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* août 2016;22(8):941-50.
42. Maman E, Borderie D, Roux C, Briot K. Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2016;27(3):1251-4.
43. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, Hawellek T, Hubert J, Rütther W, et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 25 mai 2017;
44. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2016;101(8):3163-70.
45. Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med.* avr 2016;29:40-5.
46. Itan Y, Shang L, Boisson B, Ciancanelli MJ, Markle JG, Martinez-Barricarte R, et al. The mutation significance cutoff: gene-level thresholds for variant predictions. *Nat Methods.* févr 2016;13(2):109-10.
47. Heemskerk S, Masereeuw R, Moesker O, Bouw MPWJM, van der Hoeven JG, Peters WHM, et al. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit Care Med.* févr 2009;37(2):417-23, e1.

48. Peters E, Mehta RL, Murray PT, Hummel J, Joannidis M, Kellum JA, et al. Study protocol for a multicentre randomised controlled trial: Safety, Tolerability, efficacy and quality of life Of a human recombinant alkaline Phosphatase in patients with sepsis-associated Acute Kidney Injury (STOP-AKI). *BMJ Open*. 27 sept 2016;6(9):e012371.
49. Peters E, Ergin B, Kandil A, Gurel-Gurevin E, van Elsas A, Masereeuw R, et al. Effects of a human recombinant alkaline phosphatase on renal hemodynamics, oxygenation and inflammation in two models of acute kidney injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 déc 2016;313:88 - 96.
50. Chen NX, O'Neill KD, Allen MR, Newman CL, Moe SM. Low Bone Turnover in Chronic Kidney Disease Is Associated with Decreased VEGF-A Expression and Osteoblast Differentiation. *Am J Nephrol*. 2015;41(6):464-73.
51. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism: evidence for a positive balance per remodeling cycle. *Bone*. 1986;7(2):101 -8.
52. Bassett JHD, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab TEM*. oct 2003;14(8):356-64.
53. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary*. 2004;7(4):249-52.
54. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)*. déc 2014;90(6):536-41.
55. Schwartz R. Alkaline phosphatase activity of the serum in kwashiorkor. *J Clin Pathol*. nov 1956;9(4):333-40.
56. Macfarlane JD, Souverijn JH, Breedveld FC. Clinical significance of a low serum alkaline phosphatase. *Neth J Med*. févr 1992;40(1-2):9-14.
57. Lum G, Marquardt C, Khuri SF. Hypomagnesemia and low alkaline phosphatase activity in patients' serum after cardiac surgery. *Clin Chem*. avr 1989;35(4):664 -7.
58. Whyte MP. *Pediatric Bone 2nd Edition*. Francis Glorieux, Jon M pettifor, Harald Juppner; 2011. 868 p.
59. Yao W, Dai W, Jiang JX, Lane NE. Glucocorticoids and osteocyte autophagy. *Bone*. juin 2013;54(2):279-84.
60. Lo Cascio V, Kanis JA, Beneton MN, Bertoldo F, Adami S, Poggi G, et al. Acute effects of deflazacort and prednisone on rates of mineralization and bone formation. *Calcif Tissue Int*. févr 1995;56(2):109-12.
61. Lems WF, Van Veen GJ, Gerrits MI, Jacobs JW, Houben HH, Van Rijn HJ, et al. Effect of low-dose prednisone (with calcium and calcitriol supplementation) on calcium and bone metabolism in healthy volunteers. *Br J Rheumatol*. janv 1998;37(1):27-33.
62. Gennari C, Imbimbo B, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int*. mai 1984;36(3):245-52.
63. Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJ, Bijlsma JW. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. mai 1996;55(5):288-93.

64. STRENSIQ_16032016_AVIS_CT14864 [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2621688

Annexe 1 : Questionnaire téléphonique conduit auprès des patients inclus, issus de rhumatologie et médecine interne.

- Avez-vous eu un antécédent de rachitisme dans votre enfance ?
- Il y a-t-il dans votre famille des cas de maladie appelée « hypophosphatasie » ?
- Avez-vous un antécédent de fracture, si oui : quelle est la localisation de cette/ces fracture(s) ?
- Avez-vous ou êtes-vous traités par bisphosphonates ?
- Avez-vous déjà eu une crise de chondrocalcinose ? (articulation qui gonfle brutalement, très douloureuse pour laquelle une ponction articulaire est souvent réalisée)
- Sur le plan dentaire, avez-vous
 - o Des troubles de l'émail dentaire ?
 - o Une pathologie des gencives nommée « récession gingivale » ?
 - o Une perte spontanée de vos dents (à l'âge adulte) ?
 - o Des dents mobiles ?
 - o Perdu vos dents de lait avant l'âge de 3 ans ?



Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital

E. Maman¹ · D. Borderie² · C. Roux^{1,3,4} · K. Briot^{1,3}

Received: 26 May 2015 / Accepted: 25 September 2015
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2015

Abstract

Summary Low serum total alkaline phosphatase level (ALP), the hallmark for hypophosphatasia (HPP), must be recognized to provide appropriate care of the patients and to avoid antiresorptive treatment. The prevalence of persistent low ALP in a clinical setting is 0.13 % and the recognition is very low (3 %).

Introduction A low serum total alkaline phosphatase level is the hallmark for the diagnosis of hypophosphatasia. Although very rare, HPP must be recognized to provide appropriate treatment of non-union fractures and to avoid potentially harmful drugs, such as antiresorptive treatments. The aim of this study was to assess the recognition of persistent low ALP in a tertiary care hospital.

Methods Between the 1st of January and the 31st of December 2013, 48,755 patients had ALP assessment in the Biochemistry Department of our hospital. Sixty-eight patients had all serum ALP values persistently below 40 IU/l. Among them, six had potential causes of secondary hypophosphatasia. We consulted the summary discharges of the 62 patients in order to check for the notation of low ALP. Patients from the departments of rheumatology and internal medicine were

contacted to fulfill a questionnaire about clinical manifestations potentially related to HPP.

Results 0.13 % of hospitalized patients had persistently low value. They were 46.5±17.7 years old, and 73 % were females. The low ALP value was notified in the discharge summary for two patients (3 %), without any comment. Twenty-four patients (46 ±16 years old) were contacted. Eight patients had fractures; two had a diagnosis of rickets in the childhood; two had symptomatic chondrocalcinosis. Nine had dental abnormalities. Three were receiving a bisphosphonate; two of them had a fracture while being treated with bisphosphonate.

Conclusion Our study shows that low ALP is not recognized in a clinical setting in adults hospitalized in a tertiary care hospital.

Keywords Alkaline phosphatase level · Bisphosphonate · Hypophosphatasia · Osteomalacia

Introduction

A low serum total alkaline phosphatase (ALP) level, associated with clinical and radiographic findings, is the hallmark for the diagnosis of hypophosphatasia (HPP). HPP is an inborn loss-of-function mutation within the gene ALPL that encodes the cell surface enzyme tissue nonspecific isoenzyme of ALP. It is a rare disorder with an estimated prevalence between 1/100,000 and 1/300,000 in severe forms and 1/6370 in moderate forms [1, 2]. The childhood form of the disease is characterized by ricket-related deformities of the skeleton, craniosynostosis, delays in walking, short stature, fractures and bone pain, and early teeth loss [3]. The diagnosis of adult forms of HPP is a challenge; patients typically present in middle age with recurrent poorly healing metatarsal stress fractures or

✉ E. Maman
esther_maman@hotmail.fr

¹ Rheumatology Department, Reference Center for Genetic Bone Diseases, Cochin Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France

² Department of automated biological diagnosis, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France

³ INSERM U1153, Paris, France

⁴ Paris Descartes University, Paris, France

atypical diaphyseal subtrochanteric femoral fracture; they have also an increased risk of chondrocalcinosis, enthesopathies with ossifications, and even calcific periarthritis [4–6]. However, the severity of the disease is associated with the early age at onset; adult forms may be mild with highly variable clinical expression and are easily overlooked.

Although very rare, hypophosphatasia must be recognized to provide appropriate treatment of non-union fractures and chronic bone pain and to avoid worsening osteomalacia by using potentially harmful drugs, such as antiresorptive drugs used to treat osteoporosis and non-traumatic fractures [7, 8]. The primary clinical utility of ALP assessment is the diagnosis of osteomalacia, Paget's disease, and other bone diseases with high-bone turnover based on an increased ALP value. Less attention is paid to the low values of ALP.

The aim of this study was to assess the recognition of persistent low ALP. We used values obtained as part of medical care in a population of hospitalized adults in a tertiary care hospital.

Study population

Patients were selected from the records of the Biochemistry Department of our hospital. We excluded patients for whom the ALP assessment was performed in the emergency department, as stress can be associated with low ALP [9]. Between the 1st of January and the 31st of December 2013, 48,755 patients had at least one ALP assessment. We selected (Fig. 1) patients having at least one value below the threshold of 30 IU/l, and then, among them, those having several assessments of ALP with at least 1 below 30 IU/l, and all others below 40 IU/l, in order to reduce the likelihood of analytic

error. Those having occasionally normal value (i.e., higher than 40) were considered as fluctuating. Thus, 68 patients had all serum ALP values persistently below 40 IU/l. Among them six had potential causes of secondary hypophosphatasia [5]: massive thoracic surgery ($n=2$), acute disease in intensive care ($n=2$), and cancer with chemotherapy ($n=2$).

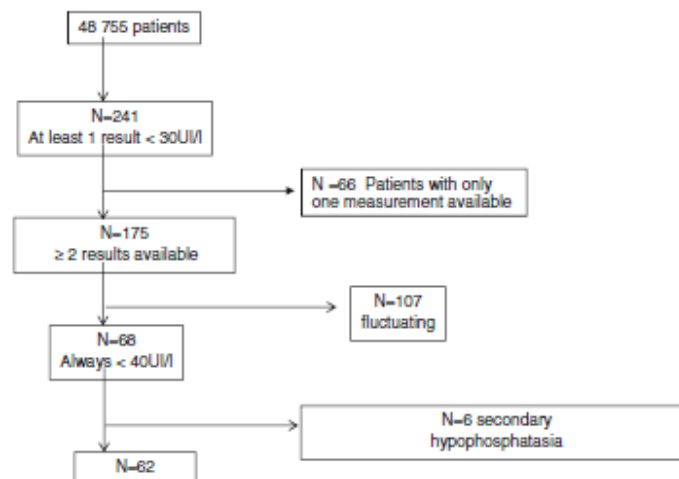
After authorizations were given, we consulted the summary discharges of the 62 patients in order to identify notation of low ALP; absence of recognition was defined by the absence of notation of low ALP on the discharge summary.

Patients from the departments of rheumatology and internal medicine were contacted to fulfill a standardized questionnaire about skeletal manifestations potentially related to HPP. The questionnaire was completed either on a telephone interview or during an outpatient visit.

Results

In 2013, 0.13% of hospitalized patients having several assessments of ALP, had persistently low value, below 40 IU/l (Fig. 1). They were hospitalized in the departments of rheumatology ($n=17$), internal medicine ($n=13$), endocrinology ($n=14$), gastroenterology ($n=9$), and others (one to three patients in each). The main reason for hospitalization, as reported in the discharge summary, was inflammatory rheumatic disease ($n=10$), connective tissue diseases ($n=7$), viral or metabolic hepatitis ($n=6$), and miscellaneous ($n=39$). None of the primary reasons for hospitalization was a clinical symptom typically related to HPP. None of them were from the orthopedic surgery department. They were 46.5 ± 17.7 years old, and 73% were females. The low ALP value was notified in the discharge summary for the two patients, without any comment, i.e., 3% of patients.

Fig. 1 Flow chart



Among the 62 patients, 25 were from the rheumatology or internal medicine departments; 24 patients (20 females, four males) gave their consent for being contacted. They were 46 ± 16 years old. Results of the questionnaires dedicated to symptoms potentially related to HPP are reported in Table 1. Eight patients (seven females) had fractures (metatarsus, vertebra, tibia, humerus, wrist, elbow, rib, ankle); none had femoral fracture; two patients recalled having a diagnosis of rickets in the childhood, but considered themselves unaffected by a skeletal disease in early adulthood; two patients reported healing delay of fractures. Two patients (37 and 56 years old), both female, had symptomatic chondrocalcinosis. A number of dental abnormalities were reported by the patients (Table 1).

Three of the 24 patients were receiving a bisphosphonate, for prevention of corticosteroid-induced osteoporosis [2] and fracture [1], although low ALP was present before the initiation of both the corticosteroids and the antiresorptive treatments. Two of these patients had a fracture while being treated with bisphosphonate (1 vertebra, 1 wrist).

Discussion

Our study shows that low ALP (persistently below 40 IU/l) is not recognized in a clinical setting in adults hospitalized in a tertiary care hospital. The 0.13 % prevalence in our population is higher than the 0.06 % prevalence reported recently in a large, rural, and multispecialty clinic population using as a threshold a persistent value of ALP below 30 IU/l [5]. Our prevalence is dramatically higher than the prevalence of hypophosphatasia as a disease, and our result must be interpreted cautiously. We dealt with a laboratory abnormality, not with a disease, as we did not perform genetic testing of HPP. However, we observed that a proportion of patients with persistent low ALP levels have symptoms similar to those of the adult form of HPP. The proportion of patients with past fractures was 33 %, which is similar to the proportion reported in McKiernan's study (30 % of patients with past fractures, mean age 46.5). Two females had chondrocalcinosis; one of them was unexpectedly young (36 years old). We observed a higher proportion of women in our cohort, in accordance with

Table 1 Clinical characteristics potentially related to hypophosphatasia in adults with persistent low ALP

Patient	Age	Sex	Rickets in childhood (Reported by the patient)	Familial history of HPP	Diagnosis	History of Fractures	Chondrocalcinosis	Dental abnormalities	Bisphosphonate
1	42	Female	Yes	No	Sjogren syndrome	10	No	Yes (TE)	No
2	37	Female	No	No	Sjogren syndrome		No	Yes (TE)	No
3	24	Female	No	No	Lupus		No	Yes (ELDT)	No
4	36	Female	No	No	APLS	2 (humerus)	No	No	No
5	46	Female	No	No	ANCA vasculitis		No	No	No
6	62	Female	No	No	Cystoid macular edema		No	No	No
7	67	Female	No	No	Antisynthetase syndrome	3 rib, 1 vertebra	No	No	Yes *F
8	41	Female	No	No	Degenerative disk disease		No	No	No
9	22	Female	No	No	Chronic inflammatory arthritis		No	No	No
10	22	Female	No	No	RA		No	No	No
11	64	Female	No	No	RA	3 rib	Yes	No	Yes
12	51	Female	No	No	RA		No	Yes (SDA, GR)	No
13	36	Female	No	Yes	RA	2 tibia	Yes	Yes (GR, MT)	No
14	33	Female	No	No	SPA		No	No	No
15	56	Female	No	No	SPA	1 elbow	No	No	No
16	43	Female	No	No	SPA		No	Yes (dental fracture)	No
17	34	Female	No	No	Scleroderma	1 tibia	No	No	No
18	73	Female	No	No	Giant cell arthritis		No	No	Yes *F
19	72	Female	No	No	RA		No	No	No
20									
21	53	Male	No	No	Primitive cerebral vasculitis	2 tibia, clavicle	No	Yes (TE)	No
22	59	Male	Yes	No	Severe osteoarthritis		No	Yes (SDA, TE)	No
23	61	Male	No	No	Chronic inflammatory arthritis		No	Yes (TE)	No
24	24	Male	No	No	Uveitis		No	No	No

RA rheumatoid arthritis, SPA spondyloarthritis, APLS antiphospholipid antibody syndrome, ANCA anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, TE teeth enamel (abnormalities of), ELDT early loss of deciduous teeth, SDA spontaneous dental avulsion, GR gingival recession, MT mobile teeth, *F fracture during antiresorptive drugs

other studies [4, 5]. These results were obtained in a selected population of patients, i.e., those hospitalized in departments of rheumatology and internal medicine; this increases the probability to find musculoskeletal symptoms. We did not assess the presence of these symptoms in patients from other departments of our hospital.

A high number of our patients had a fluctuating value; the ALP measurement is reliable and reproducible, explaining our choice to exclude these patients. ALP may increase after a fracture. That means that several assessments might be necessary in some patients with symptoms suggestive of HPP. A number of diseases may be associated with persistently or transiently low value of ALP [5] which normalizes with treatment of the underlying disease [10–12]. Low ALP value is a rare feature, but may have a higher prevalence than previously recognized. Attention must be paid to this parameter, to provide appropriate treatment of non-union fractures, and chronic bone pain, and to avoid worsening of osteomalacia. Its recognition could help to prevent complications related to such antiresorptive drugs and/or physiologic changes [8], with serious complications in previously undiagnosed patients.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest E. Maman, D. Borderie: No disclosure.

C. Roux: Research grants and/or honoraria from Alexion, Amgen, Bongrain, MSD, Lilly.

K. Briot: Research grants and/or honoraria from Amgen, MSD, Lilly, Pfizer.

References

1. Frazer D (1957) Hypophosphatasia. *Am J Med* 22:730–746
2. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Bouy S (2011) A molecular based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 75:439–445
3. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS (1991) Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 21:421–427
4. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA (2013) Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 54:21–27
5. McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J (2014) Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 29:1651–1660
6. Guanabens N, Mumm S, Möller I, Gonzalez Roca E, Peris P, Demertzis JL, Whyte MP (2014) Calcific peri-arthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle aged sisters. *J Bone Miner Res* 29:929–934
7. Sutton RAL, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte M (2012) “Atypical femoral fractures” during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 27:987–994
8. Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, Dray M, Collins JF, Paschalis EP, Gamsjaeger S, Roschger A, Fratzl-Zelman N, Roschger P, Klaushofer K (2015) Reversible deterioration in hypophosphatasia caused by renal failure with bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res*. doi:10.1002/jbmr.2495
9. McCombr RB, Bowers GN, Posen S (eds) (1979) Clinical utilization of alkaline phosphatase measurements. In: *Alkaline phosphatase*, Plenum Press, New York, pp 525–786
10. Millán JL (2006) Mammalian alkaline phosphatases: from biology to applications in medicine and biotechnology. Wiley-VCH, Weinheim, pp 1–322
11. Whyte MP, Glorieux FH, JM, H. Juppner (Eds.) (2012) Hypophosphatasia. In *Pediatric bone biology and diseases*, 2nd edn. Academic Press, New York, pp 771–794
12. McKiernan FE, Shrestha L, Berg R, Fuehrer J (2014) Acute hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 25:519–523



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Case report

Atypical femoral fracture in a 51-year-old woman: Revealing a hypophosphatasia



Esther Maman*, Karine Briot, Christian Roux

Department of rheumatology, Cochin Hospital, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 15 October 2015
Available online 15 March 2016

Keywords:

Atypical femoral fracture
Hypophosphatasia
Bisphosphonate

ABSTRACT

We report a 51-year old woman who suffered 2 atypical subtrochanteric femoral fractures (AFFs). She had a history of several metatarsal fractures. She had a normal bone densitometry. An adult form of hypophosphatasia (HPP) was diagnosed from low serum alkaline phosphatase (ALP), and tissue nonspecific isoenzyme of ALP (TNSALP) mutation analysis revealing 2 heterozygous mutations: c.299C>T (p. T100M) and c.571G>A (p. E191K). Low ALP is the hallmark of the diagnosis of HPP; which is associated in adults with premature loss of deciduous teeth, recurrent metatarsal stress fractures, and joints and tendons disorders. The incidence of AFFs in the population is 5.9 per 100,000 person-years. Physicians and patients with bone fragility must pay attention to prodromal pain, which require urgent radiographic evaluation of both femurs. Rheumatoid arthritis, use of glucocorticoids, and proton pump inhibitors have been associated with an excess risk of AFFs. Healthy subjects carrying a TNSALP mutation with low ALP value may be exposed to develop AFF spontaneously or while receiving potent anti-resorptive drugs. Low ALP must be checked as a cause of bone fragility.

© 2016 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Atypical subtrochanteric femoral fractures (AFFs) have been reported in patients using bisphosphonates or denosumab as anti-resorptive therapy for osteoporosis. AFFs are located below the lesser trochanter to the supracondylar flare, occur with no or low trauma, and have a transverse or short oblique morphology [1]. In a study of 12,777 women 55 years and older who sustained a subtrochanteric femoral fracture, 59 were considered as atypical; among them 13 occurred in subjects who never received bisphosphonate [2]. Thus, other risk factors can be related to these atypical fractures. We describe a middle-aged woman who sustained such a fracture, revealing an unexpected bone disease.

2. Case report

A 51-year-old woman was referred for medical treatment after surgery for a fracture of the left femoral diaphysis, related to a fall from a standing position. Major criteria of diagnosis of AFF, as defined by the American Society for Bone and Mineral Research [1] were fulfilled. The fracture was subtrochanteric, related to a fall

from a standing height, has a transverse and non-comminuted configuration, and associated with a medical spike (Fig. 1). The patient had no prodromal pain of the thighs.

This was actually the second one, as the patient reported having had a non-trauma fracture of the right femoral diaphysis 3 years before with a delay of healing of about 2 years. Retrospective analysis of the X-rays confirmed that this fracture had also diagnostic criteria of AFF. The patient recalled having had 6 or 7 metatarsal fractures, with healing delay, since the age of 15 years (Fig. 2). Moreover she reported early teeth loss. She never received any anti-osteoporotic treatment and had no family history of low trauma fractures. Bone mineral density was measured by dual-energy X-ray absorptiometry; T score were +2.9 and +0.6 at the lumbar spine and femur, respectively.

In view of this medical history, the diagnosis of hypophosphatasia (HPP) was considered and confirmed by low serum alkaline phosphatase (ALP) activity: 8 UI/l (35–60 UI/l). Serum calcium, phosphate, 25-hydroxyvitaminD [25(OH)D] levels were normal. Tissue nonspecific isoenzyme of ALP (TNSALP) mutation analysis revealed 2 heterozygous mutations: c.299C>T (p. T100M) and c.571G>A (p. E191K).

* Corresponding author.
E-mail address: esther.maman@hotmail.fr (E. Maman).

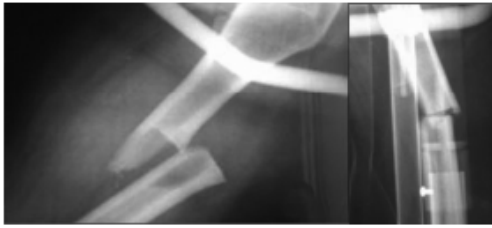


Fig. 1. Atypical femoral fracture in a 51-year-old woman: subtrochanteric fracture with a transverse and non-comminuted configuration, and associated with a medical spike; in patient suffering from hypophosphatasia.

3. Discussion

AFFs have been described in monogenic disorders that cause osteomalacia: hypophosphatasia and X-linked hypophosphatemia, and heritable diseases of low bone turnover: osteopetrosis and pycnodysostosis. Hypophosphatasia is an inborn loss-of-function mutation within the gene *ALPL* that encodes the cell surface enzyme tissue nonspecific isoenzyme of ALP. As a consequence, there is an accumulation of the substrate, inorganic pyrophosphate, which blocks the mineralization process. It is a rare disorder with an estimated prevalence between 1/100,000 and 1/300,000 in severe forms, and 1/6370 in moderate form [3,4]. Low ALP is the hallmark of the diagnosis; the prevalence of this biological abnormality has been reported to be 0.06%, in a large rural multispecialty clinic population, using a threshold of 30 U/l to define persistent low ALP [5]. We have shown that low ALP level is not recognized in a clinical setting; among 48,755 patients who had ALP assessment in a tertiary hospital over one year, 62 had persistent low ALP (below 40 U/l) and this low value was noticed in the discharge summary for 2 patients only, without any comment [6].

As the phenotype varies greatly in severity depending on the degree of residual enzyme activity, the diagnosis of adult form of HPP is a challenge. The severity of the disease is thought to be associated with the early age of onset. Patients could be in good health in early childhood, and, as our patient, considered as unaffected by any skeletal problems. However, attention must be paid on premature loss of deciduous teeth, early loss or extractions of adult teeth, recurrent metatarsal stress fractures, and some joint and tendon diseases (chondrocalcinosis, enthesopathies, calcific periarthritis), which are more frequent in subjects with low serum values of ALP [5,7]. Delay of diagnosis of adult forms is estimated to 4 and 6 years for women and men respectively [7]. In our case, the



Fig. 2. Metatarsal fractures, with delay of healing, in a patient suffering from hypophosphatasia.

diagnosis has been made at 51 years, although symptoms as stress fractures should have alarmed before. Beyond the genetic HPP, multiples causes of hypophosphatasia should be considered: profound hypothyroidism, Cushing disease, cancer, chemotherapies... and use of any treatment decreasing bone remodeling such as bisphosphonates, being the main causes [5].

In a report of 22 cases of hypophosphatasia, diagnosed in adults (49 years old on average), 4 had subtrochanteric femoral fractures, all observed in women. In this genetic disorder, these fractures can be bilateral, beginning as pseudofractures of the lateral cortex of the diaphysis. The incidence of atypical femoral fractures in the population is low: 32 per million person-years [8] and 5.9 per 100,000 person-years in a retrospective study from 1996 to 2009 [9]. It is estimated that among non-trauma fractures of the femur, 12.5% are subtrochanteric, and among them 4% are atypical [10]. Attention must be paid in patients with bone fragility to prodromal pain such as dull or aching pain in the groin or thigh, especially in case of bilateral symptoms. Physicians and patients must be aware of these symptoms, which require urgent radiographic evaluation of both femurs (even if pain is unilateral). If plain radiographs are normal or equivocal and clinical suspicion is high, MRI or radionuclide scintigraphy should be performed. MRI can detect a stress fracture, as a cortical fracture line, associated with bone and marrow edema or hyperemia. Rheumatoid arthritis, use of glucocorticoids, and proton pump inhibitors have been associated with an excess risk of AFFs. Concomitant glucocorticoids is associated with a fivefold increased risk of subtrochanteric fractures, proton pump inhibitors use was noted in 39% of AFFs reported in patients with bisphosphonate exposure [1]. Bisphosphonate use is one of the associated risk factors, with a risk increasing with duration of use [1,2].

In our case, ALP values were deeply low, although not recognized by the physicians who dealt with the repeated fractures of the patient. The primary clinical utility of ALP assessment is the diagnosis of bone disease with increased ALP value because of a high bone turnover (osteomalacia, Paget's disease...), and little attention is paid to the low values of ALP [6]. Healthy subjects carrying a TNSALP mutation with low ALP value (including in the lower part of the normal range) [11] may be exposed to develop AFF while receiving potent anti-resorptive drugs [12,13].

The clinical lesson from the patient is that low serum alkaline phosphatase must be checked as a cause of bone fragility, even in an adult 50 years old. Diagnosis of HPP is relevant to prevent the prescription of anti-resorptive drugs.

Disclosure of interest

Esther Maman declares that she has no competing interest.

Christian Roux: Research grants and/or honoraria from Alexion, Amgen, Bongrain, MSD, Lilly.

K. Briot: Research grants and/or honoraria from Amgen, MSD, Lilly, Pfizer.

References

- [1] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.
- [2] Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
- [3] Frazer D. Hypophosphatasia. *Am J Med* 1957;22:730–46.
- [4] Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 2011;75:439–45.
- [5] McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 2014;29:1651–60.
- [6] Maman E, Borderie D, Roux C, et al. Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital. *Osteoporos Int* 2015;1–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3346-0>.

- [7] Berikseth KE, Tebben PJ, Drake MT, et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013;54:21–7.
- [8] Meier RP, Perneger TV, Stern R, et al. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012;25:930–6.
- [9] Feldstein AC, Black D, Perrin N, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone and Miner Res* 2012;27:977–86.
- [10] Beaudouin-Bazire C, Dalmas N, Bourgeois J, et al. Real frequency of ordinary and atypical sub-trochanteric and diaphyseal fractures in France based on X-rays and medical file analysis. *Joint Bone spine* 2013;80:167–72.
- [11] Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5258–65.
- [12] Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, et al. Reversible deterioration in hypophosphatasia caused by renal failure with bisphosphonate treatment. *J Bone and Miner Res* 2015;30:1726–37.
- [13] Whyte MP. Clinical vignette. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1132–4.

Hypophosphatasie en milieu hospitalier français

Résumé :

Introduction : L'hypophosphatasémie, dont la prévalence serait de 0.05% en population générale peut être associée à des symptômes proches de ceux des formes adultes de l'hypophosphatasie : excès de pathologie articulaire, ab-articulaire, et de troubles de la minéralisation osseuse. L'objectif est d'estimer la prévalence et la reconnaissance de cette anomalie biologique dans 3 centres français. **Méthodes :** La totalité des dosages de phosphatases alcalines totales (PAL) de 3 centres hospitalo-universitaires réalisés en 2013 a été revue. L'hypophosphatasémie persistante a été définie par au moins un dosage ≤ 30 UI/l sans aucun dosage > 40 UI/l. Nous avons éliminé les causes secondaires d'hypophosphatasémie. Un questionnaire téléphonique a été mené auprès des patients inclus issus de rhumatologie et médecine interne. **Résultats :** En 2013, 288 851 dosages de PAL ont été réalisés chez 124 044 patients. 716 patients avaient une valeur ≤ 30 UI/l. Parmi eux, 174 avaient 1 seul dosage, 542 plusieurs dosages, dont 186 n'avaient jamais de valeur >40 . 31 patients ont été exclus en raison d'une hypophosphatasémie secondaire. La prévalence de l'hypophosphatasémie en milieu hospitalier est de 0.124%. L'hypophosphatasémie était signalée dans le compte rendu 2 fois. 34 des 38 patients issus de rhumatologie et médecine interne ont répondu à un questionnaire téléphonique standardisé (79% de femmes, âge moyen : 44.5ans). 11 patients avaient un antécédent de fracture, 2 patients avaient des antécédents de rachitisme dans l'enfance, et 1 d'hypophosphatasie connue dans la famille. 16 patients avaient une anomalie dentaire. **Conclusion :** La prévalence de l'hypophosphatasémie est plus élevée en milieu hospitalier qu'en population générale. Elle n'est quasiment jamais relevée dans les dossiers.

Mots clés : hypophosphatasie, phosphatases alcalines, hypophosphatasémie

Hypophosphatasia in a french hospital population

Abstract:

Introduction: The prevalence of hypophosphatasemia in the rural population is 0.05%. Patients present symptoms related to adult hypophosphatasia: excess of joint, ab-articular and bone mineralization disorders. The objective is to estimate the prevalence and the recognition of this biological anomaly in 3 French tertiary care hospitals. **Methods:** Alkaline phosphatase (ALP) assessment of three tertiary care hospitals in 2013 was reviewed. Persistent hypophosphatasemia was defined by less than ≤ 30 IU/l without assessment > 40 IU/l. We eliminated secondary causes of hypophosphatasemia. A telephone survey was conducted among patients included in rheumatology and internal medicine. **Results:** In 2013, 288,851 assessment of ALP were performed in 124,044 patients. 716 patients had a value ≤ 30 IU/l. Of these, 174 had just one assessment, 542 had several assessments, and among them 186 never had ALP > 40 . 31 patients were excluded due to secondary hypophosphatasemia. The prevalence of hypophosphatasemia in this hospital population is 0.124%. Hypophosphatasemia was reported twice in the summary discharge. 34 of the 38 patients from rheumatology and internal medicine responded to a standardized telephone survey (79% of women, mean age: 44.5 years). 11 patients had a history of fracture, 2 patients a history of rickets in childhood, and 1 with known hypophosphatasia in the family. 16 patients had at least one dental abnormality. **Conclusion:** The prevalence of hypophosphatasemia is higher in hospital than in the general population. It is not recognized in clinical settings.

Keywords (english) : hypophosphatasia, alkaline phosphatase level, hypophosphatasemia

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06