

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 7 février 2017

Hôpital cantonal de Genève

Fractures atypiques et HPP de l'adulte

Prof. S. Ferrari, Dr A. Trombetti

Désolé les amis...ça ne s'annonce pas franchement plus drôle que les amyloïdoses de la semaine dernière...va falloir serrer les dents...et moi qui pensait que les HPP c'était les hyperparathyroïdies primaires me voilà consterné dès le début parce que HPP c'est « hypophosphatasie »... donc « les fractures atypiques dans les hypophosphatasies »...était-ce bien raisonnable de sortir du lit ce matin... ??

Les fractures atypiques on sait ce que c'est...ce sont ces fractures transverses de la diaphyse fémorale qui sont préannoncées par une petite douleur et un liseré sur la corticale lors d'une RX standard...puis crac...ça se casse d'un coup...

(Voir Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. Dell RM, J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2544-50)



(Tiré de :Atypical Femoral Fractures: What Do We Know About Them?AAOS Exhibit Selection Aasis Unnanuntana, MD)

Dans les 15 dernières années aux HUGs c'est 60 cas, dont 80% sont associés à un traitement de biphosphonates (BPP) pendant plus de 5 ans. On estime l'incidence après 5 ans de traitement à 1/100'000 et après 10 ans à 1/1500...Donc plus le traitement dure longtemps, pire c'est...

Le cas clinique présenté est celui d'une femme de 69 ans qui fait 2 fractures atypiques de la diaphyse fémorale la même année, qui ont été enclouées préventivement avant qu'il n'y ait fracture complète comme sur la RX (B) ci-dessus.

Une expertise est demandée pour définir la causalité du traitement de BPP.

Cette patiente a une fracture de la fibula à 59 ans ; à l'époque une minéralométrie montre une ostéoporose sévère avec – 4.7 DS sur la colonne lombaire, et – 3.5 DS au col fémoral, sans cause secondaire.

Pendant 8 ans, la patiente va prendre de l'Alendronate et de la vit. D (Fosavance®).

Après 1 an, elle se fracture la cheville.

Après 5 ans, la minéralométrie est un peu meilleure...-3.9 DS lombaire et -3.0 DS au col fémoral.

Mais 1 an après, elle fait une fracture de stress métatarsienne...et dans les années successives, se plaint de myalgies dans les cuisses.

En 2012 est ajouté encore du Zolendronate iv (Aclasta®) ...ce qui n'arrange rien...

En 2013-2014, les BPP sont substitués par le Téréparatide (Forsteo®), et l'enclouage des 2 fémurs est effectué suite à la découverte d'une fracture atypique des 2 côtés.

Si on prend les marqueurs du remodelage osseux, les CTX par exemple, des dernières années, rien de particulier...ils diminuent avec l'administration de BPP, puis réaugmentent avec l'administration de Téréparatide (ce qui est normal)...par contre, la phosphatase alcaline reste souvent inférieure à 40 (ce qui est la norme pour l'adulte).

Ceci doit faire évoquer une hypophosphatasie qui est confirmée par l'identification de la mutation hétérozygote du gène ALPL, (Alcaline Phosphatase Liver type) codant pour la TNSAP (Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase).

Cette hypophosphatasie est une maladie rare, voire très rare...1/100'000 – 1/300'000 pour les formes graves, et 1/6370 pour les formes modérées.

Dans un hôpital parisien, 0.13% des patients hospitalisés avec une phosphatase alcaline chroniquement basse présentent une HPP.

La TNSAP est une enzyme de la membrane cellulaire qui permet de déphosphoryler le pyrophosphate inorganique (PPi) en phosphate inorganique (Pi) qui est, avec le calcium, le principal composant de la matrice osseuse (OH apatite).

La TNSALP a aussi pour fonction de déphosphoryler le phosphate de pyridoxal (PLP), une forme phosphorylée de la vitamine B6, pour lui permettre de franchir la barrière hémato-encéphalique et de jouer son rôle de cofacteur indispensable à la synthèse du neurotransmetteur GABA. Donc manque de GABA et comitialité chez les enfants atteints d'HPP.

Il y aurait 6 formes d'HPP...

- La forme périnatale sévère
- La forme périnatale bénigne
- La forme infantile (< 6mois)
- La forme adolescente (<18 ans)
- La forme adulte
- L'odontohypophosphatasie (qui est une atteinte dentaire isolée)

Chez l'adulte, elle peut être associée à l'ostéomalacie, une densité minérale osseuse (DMO) abaissée, une chondrocalcinose et une ostéoarthropathie, une fracture de stress fémorale, tibiale ou métatarsienne, avec une consolidation difficile, une

néphrocalcinose et /ou lithiase rénale, des symptômes neuropsych (??) et des myopathies...

Quand est-ce qu'il faut y penser ?

Lors de fracture atypique, lors de phosphatase alcaline < 40U/l, lors de chondrocalcinose, lors de douleurs diffuses.

Chez des patients recevant des biphosphonates, pour 1000 fractures fémorales il y en a 4-5 qui sont atypiques...donc le risque reste faible...Le rapport coût/bénéfice est toujours en faveur du traitement par BPP.

Est ce qu'il y aurait un lien entre les fractures atypiques et les hypophosphatasies non répertoriées...pas d'indices dans ce sens pour le moment...

Comme on l'a vu plus haut, lors d'hypophosphatasie, il y a un lien inverse entre la phosphatase alcaline et la vit B6, et lors de manque de phosphatase alcaline l'on assiste à une accumulation de Vit B6...(et de 2 autres substrats que je n'ai pas eu le temps de noter...).

Parmi les autres diagnostics pouvant amener à une hypophosphatasie, il y a un état de dénutrition protéino-calorique, une hypothyroïdie, une hypoparathyroïdie, la prise de BPP...

Pour en savoir plus il faut souvent aller jusqu'au séquençage du gène...

Pour le traitement, il y a l'Asfotase pour les formes pédiatriques seulement...qui est une protéine recombinante qui contient le « site actif » (catalytic domain) de la TNSALP. C'est donc une forme de remplacement enzymatique thérapeutique.

Je crois que ça coute la bagatelle de 150'000 frs /an...et je rappelle que ce n'est agréé actuellement que pour les formes infantiles de HPP.

Donc on se souviendra que, lors de fractures atypiques, de chondrocalcinose, de phosphatase alcaline abaissée (<40), et d'ostéoporose fracturaire, ça vaut le coup de doser la phosphatase alcaline...

Si celle-ci persiste à être en dessous de 40...ça vaut aussi la peine d'adresser le/la patient(e) au service des maladies osseuses pour un avis...

Ce sera tout pour aujourd'hui...

C'est de moins en moins drôle le colloque du mardi...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch