

PHOSPHATASES ALCALINES ET ISOENZYMES

DEFINITION ET SYNONYMES

Les phosphatases alcalines ou PAL (orthophosphoric monoester phosphorylase, EC 3.1.3.1) sont des glycoprotéines membranaires très répandues dans les tissus humains. Ce sont des molécules de 170 kDa contenant du zinc. Elles catalysent l'hydrolyse d'esters monophosphoriques à pH alcalin en libérant du phosphate, permettant ainsi le passage des métabolites à travers les membranes cellulaires.

Les isoenzymes des phosphatases alcalines constituent un groupe de glycoprotéines de composition hétérogène mais de même activité. Elles ont des origines génétiques différentes et sont plus ou moins spécifiques d'un tissu ou d'un groupe d'organes comme le foie, le rein, l'os, l'intestin, le poumon, le testicule, l'ovaire et le placenta. Certaines isoenzymes dites «anormales» sont associées à un cancer : Nagao, Regan, Kasahara.

BIOPATHOLOGIE

Les enzymes situées sur la membrane cellulaire sont libérées dans la circulation sanguine lors de l'altération de la membrane. Leur répartition tissulaire est variable, par ordre décroissant de concentration : le placenta, l'intestin, les cellules rénales, les ostéoblastes et les cellules hépatiques.

INDICATIONS DU DOSAGE

Dans les maladies hépato-biliaires cholestatiques.

Au cours de maladies osseuses avec régénération ostéoblastique.

Au cours de la grossesse en cas de cholestase gravidique.

Dans certaines pathologies intestinales.

Dans le suivi évolutif de certains cancers : tumeurs primitives ou métastatiques des os, cancers primitifs et secondaires du foie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Sérum ou plasma obtenus à partir de sang veineux recueilli sur tube sec ou hépariné. Les anticoagulants de type oxalate, citrate, fluorure, EDTA sont à proscrire car ils complexent les cofacteurs métalliques de l'enzyme (zinc et magnésium).

De préférence, le patient doit être à jeun de 12 heures

pour éviter une élévation de la PAL intestinale. Éviter les échantillons hémolysés.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Age et sexe ?

Origine ethnique ?

Grossesse ?

Prise de médicaments pouvant influencer les concentrations sériques en PAL ?

Fracture récente en phase de consolidation ?

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Le prélèvement doit être centrifugé et décanté rapidement. Le plasma ou le sérum peut-être conservé 7 jours à température ambiante ou à + 4 °C ou encore 3 mois à - 20 °C.

METHODES DE DOSAGE

■ PAL TOTALES

Le principe du dosage de la concentration sérique en PAL utilise une technique colorimétrique avec un substrat dont la déphosphorylation libère un produit coloré. La dégradation du paranitrophénylphosphate et la libération du paranitrophénol est lue au spectrophotomètre à 405 nm.

■ ISOENZYMES DES PAL

La séparation et l'identification des isoenzymes sont réalisées par technique électrophorétique. Il existe plusieurs types de gel :

■ **L'électrophorèse en gel d'agarose à pH alcalin** permet de distinguer toutes les isoenzymes à part les fractions hépatiques et osseuses qui ont une migration électrophorétique voisine.

■ **L'électrophorèse en gel d'affinité** permet de séparer et de quantifier les différentes isoenzymes de la PAL de manière automatisée et sans prétraitement. Elle révèle 6 fractions : deux hépatiques : H1 et H2 ; trois intestinales : I1, I2, I3 et une osseuse. La séparation des isoenzymes hépatiques et osseuses est rendue possible grâce à de la lectine contenue dans le gel qui a une forte affinité pour l'acide sialique de la forme osseuse. La PAL osseuse peut être mesurée isolément par des techniques immunoenzymatiques ou radioimmunologiques.

VALEURS DE REFERENCE

■ PAL TOTALE

A titre indicatif, les valeurs de référence chez l'adulte sont comprises entre **40 et 130 UI/l** à 37 °C (spectrophotométrie).

■ ISOENZYMES DES PAL

ISOENZYME	% PAL SÉRIQUE
osseuse	20 à 75 %
hépatique H1	15 à 72 %
hépatique H2	1 à 14 %
intestinale (I1 + I2 + I3)	0 à 14 %

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES
■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET IATROGENES

- **Age** : la fraction d'isoenzyme d'origine osseuse dépend de l'âge, en relation avec la croissance : elle est élevée chez l'enfant et l'adolescent (chez qui elle peut atteindre une valeur égale à 4 fois celle des adultes). Les valeurs adultes sont atteintes à l'âge de 20 ans et la concentration est stable entre 20 et 50 ans. Elle augmente de nouveau chez la femme ménopausée.
- **Grossesse** : la concentration sérique des PAL en relation avec l'expression des formes placentaires augmente à partir de la 20^e semaine pour atteindre à l'accouchement, une valeur égale à 2 ou 3 fois la normale.
- **Alimentation** : les PAL sont augmentées chez l'obèse, en particulier chez la femme. Elles diminuent en cas de malnutrition.
- **Médicaments** : de nombreux médicaments agissent sur l'activité des PAL :
 - **augmentation de l'activité** : les anticoagulants oraux, les antiépileptiques, les hypoglycémisants oraux, l'érythromycine, la ciclosporine, la phénothiazine ;
 - **diminution de l'activité** : les hypolipémiants, les corticoïdes par voie générale, les œstrogènes.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- L'étude des isoenzymes des PAL est discriminante dans certaines pathologies humaines, en particulier osseuses et hépatobiliaires.
- **Dans les pathologies osseuses** : la concentration des PAL est augmentée dans les maladies osseuses avec régénération ostéoblastique : l'acromégalie, le sarcome ostéogénique, l'ostéomalacie, le rachitisme, l'hypervitaminose D, la maladie de Paget, l'ostéite déformante, l'hyperthyroïdie.
 - **Dans les pathologies hépatiques** : l'augmentation de l'activité des PAL est un indicateur précoce de la maladie hépatique essentiellement cholestatique, en particulier en cas d'ictère par obstruction. Elle est élevée en cas d'alcoolisme chronique, dans les maladies hépatiques constitutives comme la cirrhose biliaire primitive et le syndrome de Gilbert, dans les hépatites virales aiguës (HBV, HAV, HCV), la mononucléose infectieuse ou l'infection à cytomégalovirus, les hépatites médicamenteuses, la sarcoïdose, la

tuberculose, l'amylose et l'abcès hépatique.

- **Dans les pathologies intestinales** : les lésions du tissu intestinal provoquent la libération sérique de PAL intestinale. Elle est augmentée dans les ulcères peptiques, les ulcères intestinaux, les colites ulcérales, les sprues coéliquas.
- **Maladies endocriniennes et autoimmunes** : l'activité des PAL est augmentée dans l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie. Certains auteurs rapportent des variations de concentrations sériques en PAL dans les maladies auto-immunes comme le diabète insulino-dépendant, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.
- **Maladies hématologiques** : l'activité des PAL s'élève dans les leucémies et la myélobiose, parallèlement au remaniement osseux. En revanche, elle est abaissée dans l'anémie de Biermer.
- **Maladies oncologiques** : certaines tumeurs sont productrices d'isoenzymes dites « anormales ». L'isoenzyme de Regan « placentale-like » est voisine des PAL placentaires ; elle est présente dans les cancers du poumon, de l'utérus et des ovaires. L'isoenzyme de Kasahara « *intestinal foetal-like* » est produite par les métastases hépatiques d'origine intestinale. L'isoenzyme de Nagao « *placental-like* » est présente dans les séminomes testiculaires et les tumeurs du thymus.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Gilles C., Moley M., Benlakehal M., Bousquet B., *le Bricon T. Séparation électrophorétique des isoenzymes de la phosphatase alcaline par le kit Hydragel 15 Iso-PAL®* Immuno-analyse et Biologie spécialisée, 2002; 17:395-400.

biomnis - biomnis

biomnis - biomnis