

## PHOSPHATASE ALCALINE (ALP)

Groupe d'isoenzymes de la membrane cellulaire (activité maximale à pH 10) présentes dans presque tous les tissus mais dont l'activité est particulièrement élevée au niveau de la muqueuse intestinale, de l'épithélium des voies biliaires, des tubules rénaux, des ostéoblastes (os), du foie et du placenta. Les ions  $Mg^{2+}$  agissent comme activateurs. Le rôle physiologique de l'enzyme est mal connu mais serait associé au transport des lipides dans l'intestin et au processus de calcification des os. Les substrats naturels ne sont pas encore clairement identifiés mais l'un d'eux pourrait être l'éthanolamine phosphate dû à l'accumulation urinaire de cette substance chez les patients présentant une déficience congénitale de l'isoenzyme osseuse. Chaque tissu exprime une isoenzyme différente. L'électrophorèse du sérum révèle jusqu'à 16 isoenzymes différentes. Au niveau sérique, on retrouve surtout les formes hépatique et osseuse. Pour distinguer entre les deux formes en cas d'activité sérique élevée, on peut soit doser la GGT, qui est une enzyme spécifique au foie, ou effectuer une séparation des isoenzymes par électrophorèse, inactivation à la chaleur ou inhibition chimique sélective. À l'électrophorèse, il est possible de visualiser deux fractions de l'isoenzyme hépatique, une fraction majeure et une mineure appelée *fast liver* ou  $\alpha_1$ . La présence sérique de l'isoenzyme  $\alpha_1$  est considérée comme indicateur d'une maladie hépatique obstructive. L'activité de l'enzyme varie beaucoup avec l'âge chez les enfants étant proportionnelle au taux de croissance. Le niveau adulte est atteint vers 16 ans chez les filles et 20 ans chez les garçons. L'intérêt principal du dosage de l'ALP réside dans l'investigation des maladies hépatobiliaires (obstruction intra- et extra-hépatique) et des maladies osseuses (marqueur de la formation osseuse) surtout la maladie de Paget. L'isoenzyme placentaire est responsable de la forte augmentation de l'ALP observée durant la grossesse et le post-partum. (1-3)

## DIMINUTION (1-7)

- Spécimen fortement hémolysé (méthode p-nitrophénylphosphate) : interférence analytique
- Couché versus debout (7%)
- Thérapie œstrogénique
- Hypolipémiants de type clofibrate
- Traitement au Calcitriol, Carvedilol, Norethisterone ou Pamidronate
- Azathioprine : effet physiologique
- Théophylline à concentrations thérapeutiques : effet inhibiteur
- Prélèvement dans tube EDTA ,oxalate ou citrate : effet inhibiteur
- Hypoparathyroïdie
- Malnutrition protéique sévère
- Anémie pernicieuse ou anémie sévère
- Absence ou diminution congénitale de l'isoenzyme osseuse (hypophosphatasémie)
- Hypothyroïdie
- Déficience en magnésium
- Chirurgie cardiaque (circulation extracorporelle)
- Syndrome de Burnett
- Malabsorption de vitamine D et de calcium (lactosurie, Whipple, Zollinger-Ellison)
- Chondrodystrophie
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère
- Insuffisance placentaire (perte fœtale imminente)

## AUGMENTATION (1-7)

- Spécimen conservé à la t° de la pièce
- Spécimen conservé plusieurs jours à 4°C ( $\uparrow$  2%/jour)
- Enfance et adolescence
- Obésité
- Hommes versus femmes non ménopausées
- Ménopause (25%)
- 2 heures après un repas riche en graisses (5-25%) (isoenzyme intestinale) chez les individus de groupe sanguin B ou O sécréteurs Lewis +
- Groupes sanguins O et B versus A (10%)
- Grossesse (250%) (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre) et post-partum (normalisation après 4 semaines)
- Antiépileptiques (dilantin)
- Hépatotoxicité médicamenteuse
- Intoxication sévère à l'acétaminophène
- Cyclosporine, méthotrexate
- Infusion d'albumine si préparée à partir de placenta
- Fracture en voie de guérison
- Hépatite chronique, virale ou toxique
- Métastases ostéolytiques
- Ostéomalacie
- Hyperparathyroïdie primaire ou secondaire
- Cirrhose biliaire primitive
- Cirrhose alcoolique active
- Hyperthyroïdie
- Fibrose kystique
- Insuffisance cardiaque congestive
- Acromégalie
- Pyélonéphrite aiguë
- Atteinte hépatique secondaire : zona, amyloïdose, mononucléose, cytomégalovirus, infarctus du myocarde ou du poumon, parasitose, Hodgkin, pancréatite, leucémie, lymphome
- Nombreux cancers
- Métastases ostéoblastiques
- Tumeur du foie primaire ou secondaire
- Rétention placentaire
- Sarcome ostéogénique
- Infarctus rénal et insuffisance rénale
- Hémochromatose ou déficience en  $\alpha_1$ -antitrypsine si atteinte hépatique
- Cholécystite aiguë
- Cholangite
- Abscess hépatique
- Colite ulcéreuse
- Arthrite rhumatoïde active
- Septicémie, infection systémique grave
- Synthèse ectopique par une tumeur d'une isoenzyme anormale ressemblant à l'isoenzyme placentaire, isoenzyme carcino-placentaire (Regan ou Nagao)
- Hyperphosphatasémie transitoire bénigne (surtout chez les jeunes enfants) (normalisation 2-4 mois) (8)
- Hyperphosphatasémie intestinale familiale bénigne (trait autosomique dominant) (9)
- **Maladie de Paget**
- **Ictère par obstruction (cholestase intra- et extra- hépatique)**

France Desjarlais, biochimiste clinique,

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

## hCG (gonadotrophine chorionique humaine)

La hCG (human Chorionic Gonadotropin), gonadotrophine chorionique humaine, est une hormone glycoprotéique sécrétée normalement par les villosités placentaires. D'infimes quantités sont également sécrétées par l'hypophyse chez l'homme et chez la femme non enceinte. Le rôle de cette hormone serait de maintenir la production de progestérone par le corps jaune en début de grossesse jusqu'à ce que le placenta soit assez volumineux pour prendre le relais et permettre la poursuite de la grossesse. L'hormone stimulerait aussi le développement des gonades chez le fœtus et la synthèse des androgènes par les testicules fœtaux. Elle est constituée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La sous-unité  $\alpha$  est commune à plusieurs autres hormones (LH, FSH, TSH). La sous-unité  $\beta$  est unique à la hCG. La clairance de l'hormone se fait par le foie et le rein d'où la présence de l'hormone dans l'urine. Hormone de la grossesse, la hCG est surtout utilisée comme test de confirmation de cet état. La concentration sérique de hCG atteint 25 UI/L environ 8-10 jours après la conception puis double à tous les 2 jours (1-3 jours) durant les 6 premières semaines de la grossesse. Un niveau de 500 UI/L est atteint 28-32 jours après le début du dernier cycle menstruel. La concentration sérique atteint un maximum (20 000- 57 000 UI/L) après 8 à 10 semaines de grossesse puis diminue progressivement pour se stabiliser autour de 10 000. La concentration de hCG redevient non détectable environ 14 jours (3-30 jours) après l'accouchement. Sa concentration par rapport au nombre de semaines de grossesse ou sa vitesse d'augmentation (dosages sériés) peuvent indiquer une grossesse anormale (ectopique, multiple, tumeur trophoblastique, fœtus anormal...). Il arrive à l'occasion que certaines tumeurs, notamment les carcinomes testiculaires, sécrètent des sous-unités  $\beta$ -libres ou des fragments immunoréactifs de la molécule d'où l'intérêt du dosage de cette hormone chez les hommes en tant que marqueur de tumeur. La concentration de hCG, souvent des sous-unités  $\beta$  libres, corrèle alors avec le volume de la tumeur et le pronostic de la maladie. Le dosage de l'hCG est alors surtout utile dans le suivi du traitement et de la progression de la maladie. Ce dosage est souvent combiné dans ce contexte clinique à celui de l'AFP (alpha-fœtoprotéine). Il a également été rapporté une sécrétion de sous-unités  $\beta$  libres de la hCG par la glande parathyroïde en cas d'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire. Les méthodes immunologiques de dosage de l'hCG peuvent mesurer soit l'hormone intacte (holohormone) seulement (sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  liées) ou l'hormone intacte plus les sous-unités  $\beta$  libres et des fragments de dégradation ( $\beta$ -core et *nicked* hCG). Pour la confirmation de la grossesse ou l'assurance de son absence dans un contexte pré-opératoire notamment, il est préférable d'utiliser une méthode de dosage ne mesurant que l'hormone intacte afin d'éviter les faux positifs causés par la sécrétion tumorale ou hormonale de sous-unités  $\beta$  libres. Par contre, une méthode de dosage mesurant l'hormone intacte, les sous-unités  $\beta$  libres et les fragments de dégradation doit être utilisée lorsque le test sert de marqueur de tumeur. Les résultats obtenus par différentes méthodes de dosage ne sont pas toujours comparables dû à la réactivité variable des différentes formes moléculaires et à une différence dans la standardisation des tests. En effet jusqu'à maintenant les étalons produits par la WHO (*World Health Organization*) contenaient des proportions variables de hCG intacte, de sous-unités  $\beta$ -libres et de fragments de dégradation. Ce problème sera éventuellement corrigé puisque le plus récent étalon préparé en 2003, le 1st RR 99/688 (Reference Reagent), ne contient plus que des chaînes peptidiques intactes et que sa concentration pourra ainsi être assignée en mol/L plutôt qu'en unités arbitraires (UI/L) (10). (1-3)

### DIMINUTION (1-6)

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Concentration sérique ou urinaire &lt; seuil de détection du test</li><li>• Urine très diluée</li><li>• Effet crochet (excès d'antigène) : une concentration de hCG très élevée sera interprétée paradoxalement par l'analyseur comme étant basse (interférence analytique)</li><li>• Mère fumeuse versus non fumeuse</li><li>• Avortement spontané (fausse couche)</li><li>• Présence d'anticorps hétérophiles, d'anticorps anti-anticorps de souris (HAMA) ou d'anticorps anti-idiotypiques (faux négatif analytique dépendant de la méthode)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Accouchement</li><li>• Mort <i>in utero</i></li><li>• Interruption de grossesse</li><li>• Grossesse ectopique (test avec sensibilité de 25 UI/L : 1-2% hCG négatif dépendant des méthodes)</li><li>• Concentration &lt; normale dans le sérum maternel si fœtus trisomique 18 (syndrome d'Edward)</li><li>• Excision chirurgicale d'une tumeur sécrétrice de <math>\beta</math>-hCG</li><li>• Chimiothérapie efficace</li><li>• Régression tumorale</li></ul> |
|---|---|

### AUGMENTATION (1-6)

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Grossesse</b></li><li>• Femmes non enceintes (5-25 UI/L) (0-2,5% dépendant des méthodes)</li><li>• Transfusion récente de produits sanguins provenant d'une donneuse enceinte (faux positif physiologique)</li><li>• Contamination d'un spécimen négatif par un autre fortement positif au niveau d'un analyseur ou par une manipulation de laboratoire non conforme (faux positif analytique)</li><li>• Sécrétion ectopique par une glande surstimulée (hyperparathyroïde primaire et secondaire) (11)</li><li>• Présence d'anticorps hétérophiles, d'anticorps anti-anticorps de souris (HAMA) ou d'anticorps anti-idiotypiques (faux positif analytique dépendant de la méthode)</li><li>• <b>Tumeurs trophoblastiques</b> (100% des patientes) : môle hydatiforme, chorioépithéliome</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Grossesse multiple <math>\uparrow\uparrow</math></li><li>• Concentration &gt; normale dans le sérum maternel si fœtus trisomique 21 (syndrome de Down)</li><li>• Carcinome testiculaire non séminome (50% des patients)</li><li>• Séminome testiculaire (15%)</li><li>• Tératocarcinome (42%)</li><li>• Carcinome du sein (quelques cas)</li><li>• Carcinome colorectal (quelques cas) (12)</li><li>• Carcinome pulmonaire (quelques cas)</li><li>• Mélanome (quelques cas)</li><li>• Sarcome (quelques cas)</li><li>• Cancer de l'ovaire (quelques cas)</li><li>• Cancer hématopoïétique (quelques cas)</li><li>• Maladie inflammatoire intestinale (quelques cas)</li><li>• Récurrence tumorale, métastases d'une tumeur sécrétrice d'hCG</li></ul> |
|---|---|

France Desjarlais, biochimiste clinique

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

## RÉFÉRENCES

1. Ravel R. Liver and biliary tract tests. In: Manning S, editor. *Clinical Laboratory Medicine, Clinical Application of Laboratory Data*, 6th ed. St-Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995. p. 312-14.
2. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. p. 830-43.
3. Hurtuk BL, Krefetz RG. Enzymes. In: Bisop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP, editors. *Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p.230-33.
4. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press; 1993, p. 3-16-3-18.
5. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. AACC Press; 1990, p. 3-19-3-25; 1991 Supplement, p. 3-7-3-8.
6. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. AACC Press; 1989, p.3-15-3-20.
7. Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. *Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques*. S. Karger AG, Basel, 1981.
8. Behulova D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenkova A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. *Clin Chem* 2000;46:1868-9.
9. Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and brief review of the literature. *Clin Chem* 1991;37:1449-52.
10. Birken S, Berger P, Bidart J-M, Weber M, Bristow A, Norman R et al. Preparation and characterization of new WHO reference reagents for human chorionic gonadotropin and metabolites. *Clin Chem* 2003;49:14-54.
11. Carlinfante G, Lampugnani R, Azzoni C, Aprile MR, Brandi ML, Bordi C. Expression of the a- and b-subunits of human chorionic gonadotropin by subsets of parathyroid cells in states of hyperparathyroidism. *J Pathol* 1998;185:389-93.
12. Lundin M, Nordling S, Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Alfthan H, Stenman UH et al. A comparison of serum and tissue hCG beta as prognostic markers in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20(6D):4949-51.