



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
ANNEE 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Phosphatases alcalines : Connaissances actuelles et implication en
obstétrique**

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 5 Octobre 2021 à 14h00
Pôle Formation

Par Hefsa HATTABI LAIB

JURY

Président :

Madame le Professeur HOUFFLIN-DEBARGE Véronique

Asseseurs :

Monsieur le Professeur GARABEDIAN Charles

Madame le Docteur VIEILLARD Marie Hélène

Monsieur le Docteur MABOUDOU Patrice

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur SUBTIL Damien

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Résumé

Position du problème

Les phosphatases alcalines (PAL) sériques s'élèvent généralement en cas de maladie hépatique et osseuse. Elles pourraient également être très augmentées en cas d'intervillite histiocytaire chronique, maladie rare et grave du placenta ; leur rôle y est totalement inconnu.

Objectif

Afin d'éclairer nos connaissances concernant le placenta, faire la revue des connaissances concernant cette enzyme dont les fonctions sont encore mal connues.

Matériel et Méthodes

Analyse de la littérature scientifique

Résultats

Dans l'espèce humaine, les PAL sont des enzymes de type glycoprotéique majoritairement retrouvées au sein des os, du foie, de l'intestin et du placenta. Bien que deux chromosomes soient concernés par leur synthèse, elles paraissent dériver d'un seul gène ancestral commun et présentent des isoformes différentes selon les tissus. Elles sont concentrées dans les membranes des cellules et des organites intracellulaires, auxquelles elles sont fixées par un groupement glycosyl-phosphatidyl-inositol présent à leur extrémité N-terminale. Leur localisation fait supposer un rôle dans le transport transmembranaire. Les principales causes d'élévation sont hépatiques et osseuses. Leur élévation sérique peut être le témoin d'une hyperactivité tissulaire (os, intestin) ou de dommages cellulaires (foie, rein).

Discussion

Comme dans les autres tissus de l'organisme, les PAL placentaires sont des enzymes membranaires, concentrées à la surface des villosités, dans le syncytiotrophoblaste. Leur rôle y est mal connu. Leur élévation excessive en cas d'intervillite histiocytaire chronique pourrait provenir d'un dommage du syncytiotrophoblaste ou bien d'une surexpression localisée de l'enzyme.

Abréviations

5'AMP : 5'Adénosine mono phosphate

ADP : Adénosine di phosphate

AMP : Adénosine mono phosphate

ARG : arginine

ASAT et ALAT : aspartate et alanine aminotransférases

ASN : asparagine

ASP : acide aspartique

ATP : Adénosine tri phosphate

BALP : Bone alkaline phosphatase (PAL osseuses)

biAP : phosphatase alcaline intestinale bovine

CBP : cholangite biliaire primitive

CSP : cholangite sclérosante primitive

CTB : cytotrophoblaste

E5NT : ecto - 5' - NucléoTidase ou e5NT

EC : Enzyme Commission

GCAP : Germinal alkaline phosphatase (PAL germinales)

GGT : glutamyl transpeptidase

GLU : acide glutamique

GPI : glycosylphosphatidylinositol

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

HPP : Hypophosphatasie

IAP : Intestinal alkaline phosphatase (PAL intestinales)

IGF : Insulin-Like Growth Factor

IGFBP1 : IGF Binding Protein 1

IHC : intervillite histiocytaire chronique

KALP : Kidney alkaline phosphatase (PAL rénales)

LALP : Liver alkaline phosphatase (PAL hépatiques)

LPS : lipopolysaccharide

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale

MOP : maladie osseuse de Paget

NPP : Nucléotide Pyrophosphatase

NTPDases : Nucléoside TriPhosphate Diphosphohydrolases

PAL : Phosphatase alcaline

PALP : placentale alkaline phosphatase (PAL placentaires)

SA : semaines d'aménorrhée

SER : serine

STB : syncytiotrophoblaste

TNAP : Tissue Non specific Alkaline Phosphatase (PAL non spécifiques de tissus)

TYR : tyrosine

VBIH : voies biliaires intra hépatiques

Table des matières :

RESUME	3
ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION :	9
I. QUE SONT LES PHOSPHATASES ALCALINES ?	10
A. GENERALITES	10
B. LES DIFFERENTES ISOENZYMES DES PAL	11
C. DIFFERENCIATION DES DIFFERENTES ISOFORMES DE PAL EN LABORATOIRE.....	14
1. <i>Par inhibition chimique</i>	14
2. <i>Par thermo stabilité / thermo-résistance (22)</i>	15
3. <i>Par électrophorèse sur plaque de gel</i>	17
4. <i>Par chromatographie</i>	19
5. <i>Par technique immunologique</i>	20
D. STRUCTURE BIOCHIMIQUE DES PAL	21
E. DEMI-VIE DES PAL	24
F. LOCALISATION CELLULAIRE DES PAL.....	25
II. FONCTIONS ET IMPLICATIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DES DIFFERENTES PAL	26
A. GENERALITES	26
1. <i>Leur rôle déphosphorylant anti-inflammatoire à l'extérieur des cellules.</i>	26
2. <i>Leur rôle supposé dans les transports actifs transmembranaires</i>	27
3. <i>Leur taux anormalement élevé semble être le témoin ;</i>	28
B. ROLES SPECIFIQUES DES DIFFERENTES PAL DE L'ORGANISME	28
1. <i>Les PAL osseuses</i>	29
a) Localisation ;	29
b) Implication clinique ;	30
• L'hypophosphatasie (HPP).....	30
• La maladie osseuse de Paget (MOP) (2,42):	33
• L'ostéomalacie : (54)	34
• L'hyperparathyroïdie : (56).....	36
• Les tumeurs osseuses ;	36
2. <i>Les PAL hépatiques :</i>	38
a) Rappels physiologiques concernant la sécrétion biliaire.....	38
b) Localisation des PAL hépatiques ; implication clinique	40
c) Implication diagnostique ;	41
d) Fonction des PAL hépatiques ;	43
3. <i>Les PAL rénales :</i>	43
4. <i>Les PAL intestinales :</i>	44
a) Localisation ;	44
b) Fonctions des PAL intestinales ;	44
• Régulation de l'absorption intestinale (72) :	44
• Protection de la muqueuse intestinale :	45
• Rôle protecteur contre les chocs septiques d'origine intestinale	45
c) Implication clinique et thérapeutique ;	46
5. <i>Les PAL germinales :</i>	47
6. <i>Les PAL placentaires :</i>	49
a) Localisation des PAL placentaires (PALP)	50
b) Variations du taux sérique des PAL pendant la grossesse ;	53
c) Fonctions supposées des PALP;.....	55
• Fonction immunologique dans le transfert des immunoglobulines G	55

•	Fonction dans la croissance cellulaire	55
d)	PAL placentaires et pathologies obstétricales ;.....	57
•	Phosphatases alcalines placentaires et prééclampsie ;.....	57
•	Phosphatases alcalines placentaires et petit poids de naissance.....	57
•	Phosphatases alcalines placentaires et prématurité.....	58
•	PAL et Intervillite Histiocytaire Chronique (IHC)	59
e)	PALP et pathologies non obstétricales.....	61
CONCLUSION :		62
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :		63

Introduction :

Les phosphatases alcalines (PAL) sont un groupe d'isoenzymes largement répandues dans la nature, de la bactérie jusqu'à l'homme (1). Leur rôle est mal connu et leur utilité en clinique humaine assez limitée : elles s'élèvent dans certaines pathologies hépatiques et osseuses, où leur évolution sérique peut être intéressante à la fois du point de vue diagnostique et pronostique (2).

L'existence de PAL placentaires est connue depuis 1934 (3) et l'isoenzyme placentaire a été très étudiée dans les années 1960 à 1990, sans apporter d'élément déterminant. Plus récemment et de manière fortuite au sein de notre équipe lilloise, Marchaudon et al. ont mis en évidence une très forte élévation de ces enzymes dans une maladie rare du placenta, appelée intervillite histiocytaire chronique (4), maladie volontiers récidivante responsable d'un excès de fausses couches spontanées, de retards de croissance sévères et de décès in utero.

La signification de cette augmentation des PAL totales dans l'intervillite histiocytaire chronique est inconnue, de même que le rôle primitif de ces enzymes au sein du placenta. Dans ces conditions, nous avons décidé de réaliser une revue de la littérature concernant les PAL afin de pouvoir tirer des enseignements comparés entre tissus de l'organisme humain (foie, os, intestin, placenta ...) concernant leur localisation, leur fonction et la signification de leur augmentation. La littérature concernant les PAL étant à la fois éparsée et étalée dans le temps, notre travail est donc exploratoire.

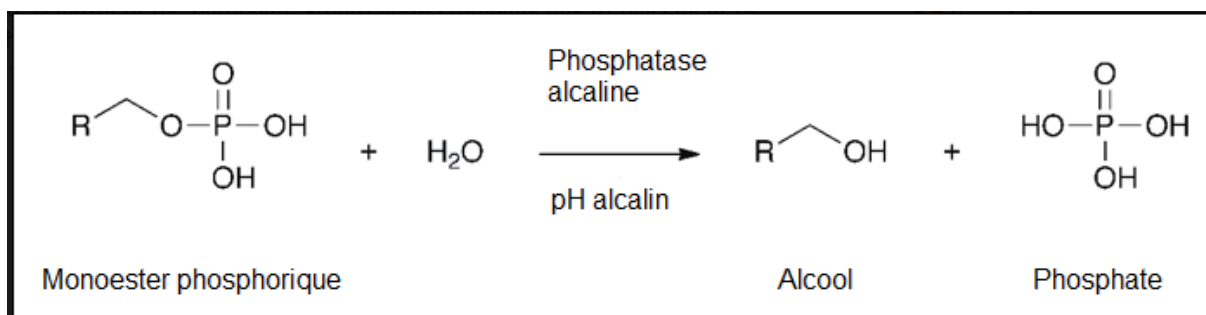
I. Que sont les phosphatases alcalines ?

A. Généralités

Les **phosphatases alcalines** sont des **enzymes de structure glycoprotéique** dont l'activité catalytique est optimale en milieu alcalin ($\text{pH} > 7$), ce qui les différencie des phosphatases acides (5). Elles appartiennent à la classe **des hydrolases**, enzymes qui utilisent une molécule d'eau lors de leur réaction catalytique. En l'occurrence, les PAL sont capables de réaliser l'hydrolyse de **mono esters phosphoriques** en libérant autant de molécules de phosphate et d'alcool inorganique, permettant ainsi le transfert de groupements phosphates vers une autre molécule (5) (Figure 1).

Figure 1. Fonction enzymatique des phosphatases alcalines

(P: Phosphore, O: oxygène, H: hydrogène, R : radical)



B. Les différentes isoenzymes des PAL

Les PAL regroupent une variété d'iso-enzymes présentes dans la plupart des tissus humains. Selon leur définition, ces iso-enzymes présentent une séquence d'acides aminés et/ou de résidus glycosidiques différents mais qui catalysent la même réaction chimique (l'hydrolyse des monoesters phosphoriques). Certains tissus sont particulièrement dotés de ces PAL, tels que le foie, le rein, l'os, le placenta, et l'intestin.

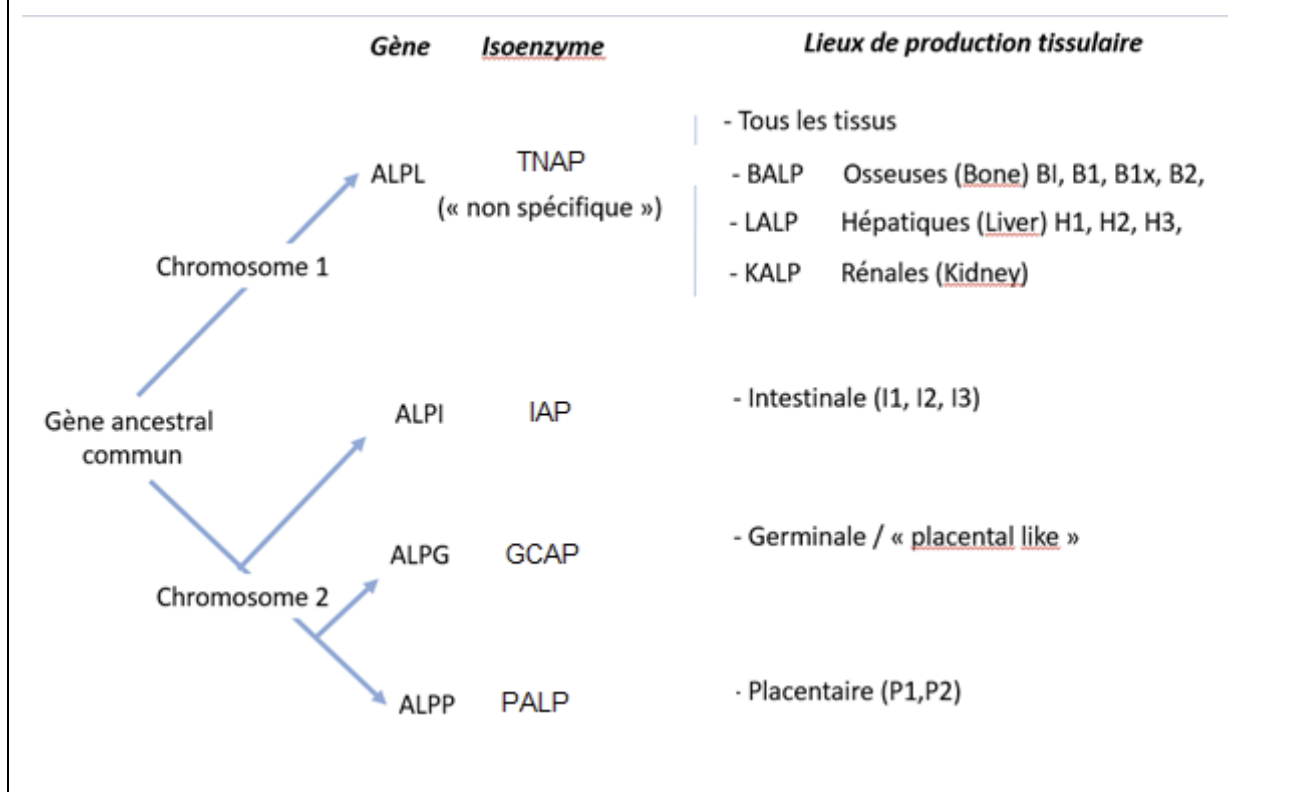
On retrouve ainsi **quatre principales isoformes que l'on peut séparer en deux groupes** selon l'organe dans lequel elles sont secrétées, ainsi que la localisation chromosomique du gène à partir duquel elles sont séquencées (5,6) (Figure 2).

- Les PAL non spécifiques de tissu (TNAP : Tissue Non specific Alkaline Phosphatase) qui regroupent les PAL synthétisées à partir du gène ALPL situé en position 1p36.1-34 **du bras court du chromosome 1** (7) : ces PAL sont retrouvées en abondance et sous des formes très proches dans **le foie, les reins et les os**. Ces isoformes hépatique, rénale et osseuse dérivent de la même protéine (TNAP), sont caractérisées par la même structure d'acides aminés et ne diffèrent que par des **modifications post-traductionnelles**. On peut différencier leur origine hépatique, rénale ou osseuse grâce à des migrations électrophorétiques différentes, (8,9). Leur gène est composé de 12

exons dont 11 séquentent pour une enzyme de 524 acides aminés (10), et ses introns sont beaucoup plus longs que ceux des gènes des autres PAL, avec une longueur totale du gène proche de 50 kb, c'est-à-dire 5 à 10 fois plus long que celui des PAL spécifiques (10,11),

- Les PAL spécifiques de tissu, issues du **bras long du chromosome 2** en position 2q34-q37 (12), qui regroupent les **PAL placentaires (PALP)** issues du gène ALPP, les **PAL germinales (GCAP)** issues du gène ALPPL et les **PAL intestinales (IAP)** issues du gène ALPI. Ces isoformes à expression tissulaire spécifique ont 90 à 98 % d'homologie entre elles, contre seulement 50% avec la TNAP (12). Leurs structures sont quasi identiques, composées de 11 exons répartis sur moins de 5 kb, codant pour des protéines de 535, 532, et 538 acides aminés pour la PLAP, la GCAP et l'IAP, respectivement. Leurs introns sont tous assez petits (74-425 pb) ; ils interrompent cependant les régions codant pour les protéines de manière très similaire à celle des gènes TNAP.

Figure 2. Genèse et lieu de production des isoenzymes des phosphatases alcalines



Ainsi, ces deux groupes de PAL (non spécifiques de tissu, spécifiques de tissu) sont différents par la répartition des exons sur leurs gènes respectifs. D'un point de vue philo-génétique, leurs gènes semblent néanmoins provenir de duplications successives d'un gène ancestral commun (13,14). Les différences génétiques et structurales des PAL ne semblent pas avoir d'importance considérable en pratique. Ainsi concernant l'isoforme placentaire des PAL, la PALP est génétiquement très polymorphe et présente trois variants alléliques retrouvés dans la population générale sous forme homo ou hétérozygote, ainsi que des variants alléliques rares

(13,15). Ces variations entraînent ainsi des substitutions d'acides aminés, et plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact de ces modifications protéiques sur l'activité enzymatique, amenant des résultats assez discordants, mais qui ne permettent pas de conclure à une différence d'activité entre les variants (6).

C. Différenciation des différentes isoformes de PAL en laboratoire

Les différentes iso enzymes des PAL peuvent être différenciées de plusieurs façons ;

1. Par inhibition chimique

Inhibition par **des L-acides aminés**, via un mécanisme rare, dit « non compétitif », capables de se lier spécifiquement au complexe enzyme-substrat mais pas à l'enzyme seule (16–18) (Tableau 1) :

- L-phénylalanine ; inhibiteur spécifique des isoformes placentaire, intestinale, et germinale (« placental-like »)
- L-phenylalanine glycyglycine ; inhibiteur des isoformes spécifiques, avec une inhibition plus importante sur la PALP que sur l'IAP ou la GCAP,
- L-leucine ; inhibiteur spécifique des GCAP
- L-homoarginine ; inhibiteur spécifique des isoformes non tissu spécifique (TNAP),
- Levamisole ; inhibiteurs spécifiques des isoformes non tissu spécifique (TNAP).

Les PAL **placentaires** sont plus précisément inhibées par la L-phénylalanine (16,19), la phenylalanine glycyglycine et la L-leucine (16). **Ces méthodes d'inhibition chimique ne sont plus utilisées en pratique courante.**

Plus récemment, d'autres effecteurs comme le 5'AMP, le p-nitrophényl-phosphate et la théophylline, capables de se lier au niveau du site actif des PAL et d'en diminuer leur activité, ont été découverts (1,20,21). Ils ne sont pas utilisés en pratique courante.

Tableau 1 : récapitulatif des différents inhibiteurs selon les isoformes de PAL, (tiré de Harris et al (13)). Concentrations (en nmol/l) nécessaires pour inhiber 50% des différentes PAL.

Inhibitors	ALP			
	L/B/K ALP	Intestinal	Placental	Plac-like
L-Phénylalanine (Phe)	31	0.8	1.1	0.8
L-Homoarginine (Har)	2.7	40	>50	36
L-Phénylalanineglycyglycine (Pgg)	30.6	3.7	0.1	2.9
L-Leucine (Leu)	13.1	3.6	5.7	0.6
Levamisole (Leva)	0.03	6.8	1.7	2.7

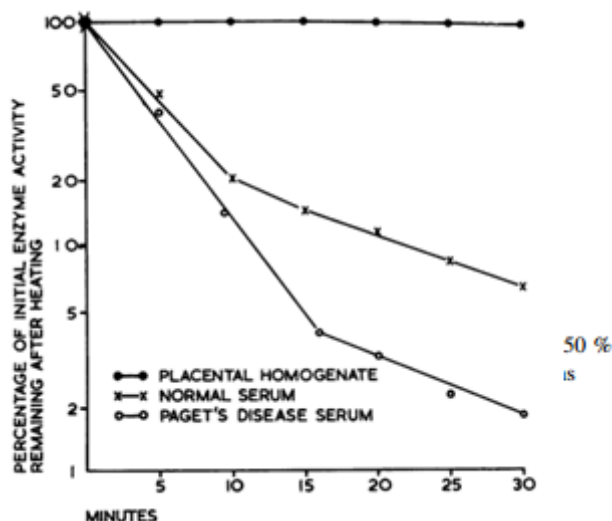
2. Par thermo stabilité / thermo-résistance (22)

Le chauffage du sérum a constitué l'une des premières méthodes fiables et praticables en routine de distinguer les PAL placentaires des autres PAL. Les PAL placentaires sont en effet résistantes à 65°C jusqu'à 60 minutes, alors que les autres

isoformes sont désactivées par la chaleur. Ainsi, la limite initiale de 56°C pour séparer les PAL placentaires des autres PAL a rapidement été portée à 65°C (Figure 3, tirée de Neale et al., (22)).

Comme nous le verrons dans le paragraphe qui suit, **cette propriété de thermo-résistance est encore utilisée aujourd'hui**, en complément de l'électrophorèse en gel d'agarose, pour confirmer la nature placentaire des PAL.

Figure 3 : Evolution de l'activité enzymatique de trois iso-enzymes des PAL après chauffage du sérum à 56°C.



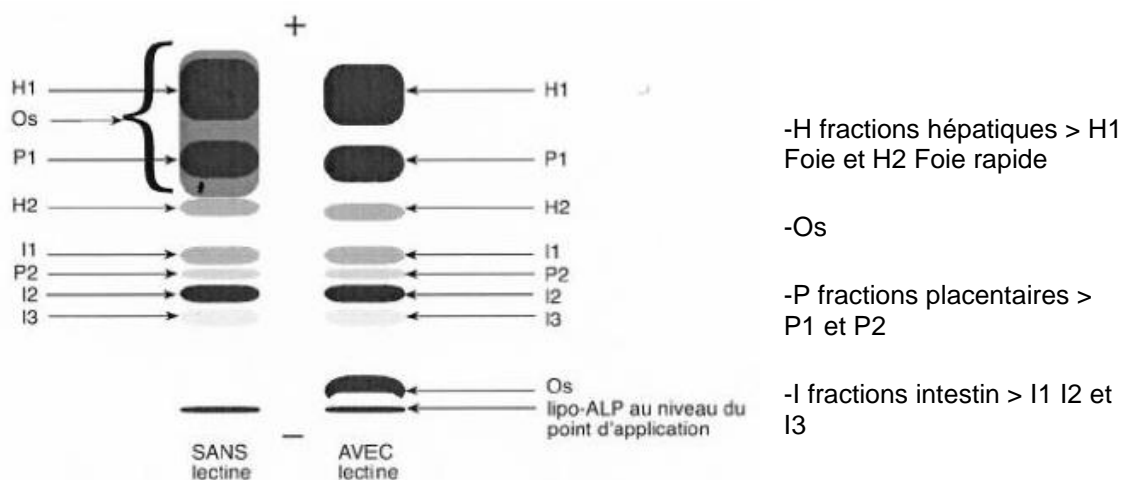
On remarque que l'activité de la PAL placentaire reste stable - horizontale - à 100% d'activité au fur et à mesure du temps tandis que l'activité des PAL osseuses (Paget's disease serum) et des PAL totales (« Normal serum ») diminue dès les premières minutes après chauffage.

3. Par électrophorèse sur plaque de gel

Comme vu précédemment, les PAL sériques et tissulaires sont représentées sous différentes formes résultant de la coexistence d'isoenzymes vraies, porteuses d'une spécificité tissulaire et codées par des gènes structurellement distincts, (TNAP, PLAP, GCAP, IAP). De plus, les isoenzymes issues du même gène **subissent des modifications post-traductionnelles variables suivant leur tissu d'origine, ce qui les fait différer par la nature de leur fraction glucidique, et notamment la proportion d'acide sialique** aboutissant à des **isoformes ou « fractions » différentes**. L'ensemble de ces différences sont distinguables en **électrophorèse sur gel d'affinité (agarose, cellulose)** qui constitue actuellement la méthode de choix (9,23). Cette électrophorèse permet ainsi de distinguer les fractions « H1 et H2 » (ou fraction rapide) du foie, les fractions « I1, I2 et I3 » de l'intestin, et les fractions « P1 » (forme majeure) et « P2 » (forme mineure) du placenta (Figure 4).

Figure 4 : image d'électrophorèse montrant la séparation des principales

isoenzymes de la PAL par électrophorèse sur gel d'agarose,



En pratique, on réalise 2 électrophorèses en parallèle : la première en gel d'agarose tamponné seul et la seconde en gel d'agarose auquel on a ajouté de la lectine. En gel d'agarose tamponné seul, on constate que la fraction H1 des PAL hépatiques (H1) et la fraction P1 des PAL placentaires migrent toutes les deux à proximité des PAL osseuses ce qui empêche de les distinguer toutes les trois entre elles (colonne de gauche de la figure).

Quand on ajoute de la lectine, celle-ci se complexe avec la fraction osseuse des PAL qui reste pratiquement au point de dépôt, et permet ainsi de la différencier des fractions hépatique H1 et placentaire P1, qui apparaissent également mieux séparées (colonne de droite).

En cas de présence de fraction placentaire, on dépose également du sérum préalablement chauffé à 65°C : la persistance des bandes P1 et P2 confirme la présence de fractions placentaires qui sont les seules thermorésistantes. Les autres fractions, thermosensibles, disparaissent de l'électrophorèse.

En dehors de la grossesse, l'activité est généralement répartie entre les différentes isoenzymes à peu près comme suit:

H1 : 15 à 72%;

H2 : 1 à 14%;

Os : 20 à 75%,

Intestin : I1+I2+I3, 0 à 14 %.

Pendant la grossesse, la thermo dénaturation des PAL non placentaires est utilisée afin de confirmer la séparation entre les PAL placentaires - thermorésistantes - et les PAL non placentaires détruites au-dessus de 65°C.

L'électrophorèse +/- thermo dénaturation est cependant une méthode peu précise et relativement délicate. Elle a été retirée de la liste des examens remboursés par la sécurité sociale car jugée obsolète par les autorités de santé (9).

4. Par chromatographie

Les techniques de chromatographie à haute performance (HPLC) comme l'affinité ou l'échange d'ions ont également été utilisées pour séparer et quantifier les différentes iso-enzymes des phosphatases alcalines (23). En 1990, Anderson et al. ont utilisé une colonne de lectine de germe de blé conjuguée à des particules de silice et un éluant contenant de la N-acétyl-D-glucosamine. Afin d'améliorer la spécificité, une HPLC à échange d'anions faibles a été développée pour la détermination et l'identification des isoenzymes PAL. Outre les isoenzymes principales, **quatre autres**

isoformes des PAL osseuses (B / I, B1, B1x et B2) et trois des PAL hépatiques (L1, L2 et L3) ont ainsi été identifiées (23). Cette technique est utilisée uniquement s'il est nécessaire de doser une iso-forme de PAL de manière spécifique, comme les PAL osseuses dans la maladie de Paget ou les cancers des os (23).

5. Par technique immunologique

En raison de leur très grande spécificité, les anticorps sont souvent utilisés pour détecter la présence et même mesurer de façon précise la quantité d'une protéine spécifique. Toutes les approches basées sur les anticorps sont assez similaires. Elles consistent à former un complexe binaire anticorps – antigène, (Ac-Ag) puis à mesurer l'anticorps contenu dans le complexe. Plusieurs systèmes existent pour détecter ce complexe Ac-Ag. Dans les années 1980/1990, des techniques immunologiques se sont développées pour détecter les PAL placentaires (à partir d'anticorps de lapins), permettant leur immuno marquage (24–28) et leur dosage pendant la grossesse, mais elles ne sont plus utilisées de nos jours.

Actuellement, seule l'iso enzyme osseuse est spécifiquement recherchée et dosée par méthode immunologique, comme marqueur de l'activité ostéoblastique. Pour cela, elle utilise un anticorps monoclonal en suspension radio marqué ainsi qu'un autre anticorps en phase solide, fixé sur une bille de plastique ou dosable par méthode Elisa (23).

D. Structure biochimique des PAL

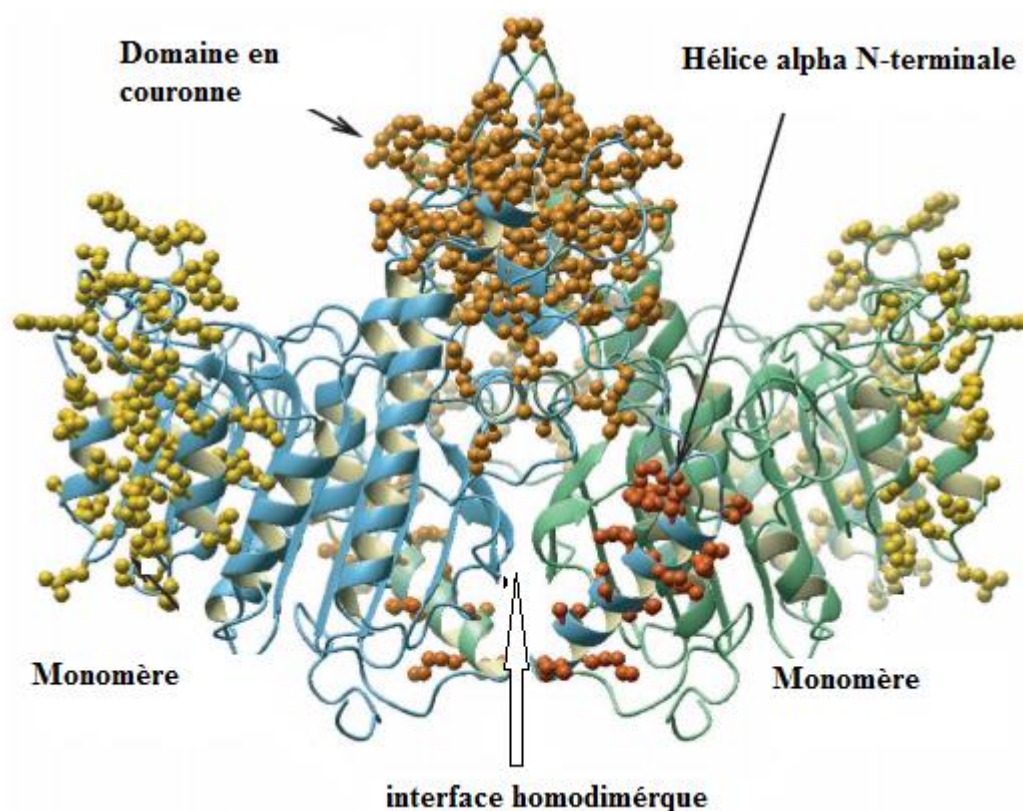
Les PAL circulent de manière dimérique dans le sérum mais sont tétramériques lorsqu'elles siègent au niveau membranaire. Appelées **EC 3.1.3.1** selon la nomenclature EC (*Enzyme Commission numbers*), elles ont un poids moléculaire d'environ 125 KDa (19,29,30), chaque monomère pesant environ 66 KDa (31) (par comparaison, le poids moléculaire de l'albumine humaine est de 66 kDa).

De nos jours la structure 3D de l'enzyme est bien connue, la première PAL de mammifère découverte étant la PAL placentaire humaine (18). Comme chez la bactérie (32), c'est une enzyme **homo dimérique** dont chaque site catalytique contient trois ions métalliques ; deux de zinc et un de magnésium, qui sont essentiels à son activité, on parle ainsi de « **métallo enzyme** » (1,5,33). La structure tridimensionnelle du noyau de la protéine reste fortement conservée parmi les espèces, tout comme son site catalytique.

Les phosphatases alcalines sont largement distribuées dans la nature, elles sont retrouvées dans de multiples organismes depuis la bactérie jusqu'à l'homme (1,15,18). Il existe néanmoins quelques spécificités aux PAL mammifères (1,18). D'abord, toutes les isoenzymes mammifères sont des enzymes dimériques **allostériques** (34), c'est-à-dire que la stabilité et les propriétés catalytiques de chacun des deux monomères sont contrôlées par la conformation de l'autre monomère (34). Ensuite, elles possèdent **une plus grande spécificité et une plus grande rapidité d'activité** (constante de Michaelis K_m plus élevée),(33) (5).

La PAL placentaire a été la première PAL découverte chez les mammifères. Il est logique qu'elle ait été la plus étudiée, surtout qu'elle est un « bon représentant » des autres PAL du fait de sa forte homologie de séquence avec les autres isoenzymes (18). Ainsi en 2001, Le Du et al. ont présenté pour la première fois la structure cristallographique de la PALP (Figure 5) (18).

Figure 5: Structure biochimique des PAL en 3 dimensions. *Tirée de Le Du et al. 2001, (18).*



Noter que c'est au niveau de l'interface homo-dimérique que se constitue l'accrochage de la PAL au substrat. Le domaine en couronne et l'hélice alpha N-terminale sont caractéristiques des PAL, quel que soit l'iso-enzyme et l'espèce considérés.

- *Structure globale* ; la structure globale de la PALP est un dimère; chaque monomère contenant 479 résidus, 2 ions de zinc, un ion magnésium, un ion calcium, un ion phosphate et 603 molécules d'eau, (18). Différents domaines ont pu être identifiés au sein de la structure protéique de la PALP :
 - *Le domaine en couronne* ; formé par une boucle supérieure constituée de 60 résidus de chaque monomère formant deux feuillets bêta qui interagissent.
 - *L'hélice alpha N-terminale* ; (acides-aminés 9 à 25), qui est une structure secondaire de chaque monomère capable d'interagir avec le second monomère (dans le cadre de l'allostérie vue précédemment) ; Les acides-aminés impliqués par ailleurs dans l'allostérie sont l'asparagine (ASN) 84 / la tyrosine (TYR) 367 / et l'acide glutamique (GLU) 429.
 - *L'interface homo dimérique*, fortement hydrophobe, lieu de l'accrochage au substrat (site actif) ; les acides-aminés impliqués dans le site actif sont la SERine 92 / L'ASParginine 91 et l'ARGinine 166, ainsi que les trois ions métalliques.
 - *Une poche hydrophobe* représentant l'inhibition non compétitive de la PALP par les L-acides aminés.
 - Un domaine de liaison au calcium
 - *Le GLU 429* (acide glutamique) qui est un résidu présent uniquement chez les PALP, aux côtés de la sérine catalytique, et semble primordial au fonctionnement de l'enzyme.

- *Mécanisme catalytique* ; il implique l'activation de la sérine catalytique (en position 92) par un atome de zinc, entraînant - après liaison du substrat - la formation d'un intermédiaire phosphoséryl par liaison covalente. Cet intermédiaire est alors hydrolysé par une molécule d'eau, activée par un second atome de zinc, ce qui permet le relargage d'un phosphate libre ou le transfert de celui-ci vers un récepteur au phosphate. Chez les mammifères et quelle que soit la PAL, **la présence d'ions Ca²⁺** est indispensable au fonctionnement de l'enzyme (35).

E. Demi-vie des PAL

En ce qui concerne les PAL placentaires, l'étude expérimentale menée en 1965 par Clubb et al. a consisté à perfuser des PAL placentaires en intra veineux à des volontaires : 7 sujets masculins sans problème de santé, 14 sujets présentant une maladie osseuse et 37 présentant différentes conditions cliniques (36). Les prélèvements sanguins régulièrement réalisés après la première injection concordaient pour estimer la **demi-vie des PAL placentaires (PALP) à environ 7 jours (6.9 ± 1.5 jours, précisément)** (36).

Cette demi-vie des PAL semble varier selon les isoformes, avec une demi-vie moyenne estimée à **1 à 2 jours pour l'isoforme osseuse (TNAP osseuse)** (37), **3 jours pour l'isoforme hépatique** (TNAP hépatique) **et 8 à 10 jours pour les isoformes germinales (GCAP)** (8).

F. Localisation cellulaire des PAL

Chez les mammifères, les PAL sont des **protéines membranaires**, présentes à la surface des cellules, **du fait d'un ancrage à la membrane plasmique par leur groupement glycosylphosphatidylinositol (GPI)**, celui-là même qui permet de parler de « glycoprotéine », au niveau de leur extrémité N-terminale (13,18). Ainsi, la libération de l'enzyme peut se produire par l'action spécifique de **phospholipase** sur le phosphatidylinositol, qui permet de libérer des formes dites «solubles» de PAL dans le sérum, (13,18). Rappelons que les PAL sont tétramériques lorsqu'elles sont membranaires, et dimériques en milieu soluble (8), débarrassées alors de la bicouche lipidique (38).

II. Fonctions et implications diagnostiques et thérapeutiques des différentes PAL

A. Généralités

Bien que la présence des PAL au sein de nombreuses espèces vivantes leur suggère une implication dans de **nombreux processus biochimiques fondamentaux**, peu de choses sont connues avec certitude sur leurs fonctions biologiques dans l'organisme. Toutefois plusieurs *constatations* principales sont communes à toutes les PAL :

1. Leur rôle déphosphorylant anti-inflammatoire à l'extérieur des cellules.

En libérant une **quantité d'énergie importante**, les nucléotides AMP, ADP et ATP jouent un rôle central dans les métabolismes intra- et extracellulaires (adénosine mono, di et triphosphate). Afin de maintenir l'intégrité du fonctionnement normal des cellules – qui pourrait s'emballer – il existe une variété de nucléotidases destinées à limiter l'action de ces nucléotides. Appelées **ecto-nucléotidases** lorsqu'elles sont situées à l'extérieur des cellules, celles-ci sont responsables du contrôle de la disponibilité des nucléotides pour l'environnement extracellulaire (20). Il en existe quatre types principaux : Nucléoside TriPhosphate Diphosphohydrolases ou NTPDases, Nucléotide

Pyrophosphatase /Phosphodiesterases ou NPP, **Phosphatases ALcalines** ou **PAL** et ecto - 5' - NucléoTidase ou e5NT.

Ces **ecto-nucléotidases** ont des propriétés anti-inflammatoires essentielles au maintien des équilibres cellulaires. En cas d'agression - nécrose suite à des dommages cellulaire ou infection, par exemple -, l'ATP et l'ADP sont libérés dans le milieu extracellulaire et agissent comme des molécules pro- inflammatoires dont l'action initialement bénéfique doit ensuite être limitée par les ecto-nucléotidases. Parmi celles-ci, les phosphatases alcalines apparaissent ainsi **impliquées dans la protection contre l'inflammation**, par leur action déphosphorylante vis-à-vis des nucléotides (39). Elles sont également impliquées dans plusieurs autres fonctions comme la communication intercellulaire, la coagulation du sang, la réaction immunitaire, la perception de la douleur, la contraction des muscles lisses et la prolifération cellulaire (20). Leur inhibition apparait donc une cible médicamenteuse intéressante dans plusieurs domaines (20,21,35).

2. Leur rôle supposé dans les transports actifs transmembranaires

Au niveau hépatique, rénal, et intestinal - organes dont les cellules sont riches en PAL -, **le transport actif et l'absorption cellulaires apparaissent comme des fonctions majeures de ces organes**. Les PAL sont d'ailleurs concentrées au niveau des **membranes de cellules absorbantes ou sécrétantes** ainsi qu'au sein des membranes des organites intra cellulaires comme les **lysosomes**,

l'**appareil de Golgi** et les **mitochondries** (40). Il est donc hautement probable qu'elles aient un rôle dans le **transport actif transmembranaire** de ces cellules.

3. Leur taux anormalement élevé semble être le témoin ;

- Soit d'une **hyperactivité tissulaire** (comme l'élévation des PAL osseuses en cas d'activité ostéoblastique élevée (maladie de Paget, métastases osseuses), ou l'élévation des PAL intestinales en période postprandiale) (40).
- Soit de **dommages cellulaires dont les membranes sont riches en PAL** (élévation des PAL rénales en cas de nécrose tubulaire aiguë).

B. Rôles spécifiques des différentes PAL de l'organisme

Les données provenant de sujets normaux montrent que l'activité des phosphatases alcalines est la résultante des **activités essentiellement osseuse et hépatique**, (41), **intestinale** à un degré moindre et **placentaire** chez la femme enceinte.

1. Les PAL osseuses

Au même titre que les PAL hépatiques et rénales, les PAL osseuses sont de type TNAP. Elles constituent **environ 50 % des isoformes circulantes des PAL** (42). Pour mémoire, le remodelage osseux est la résultante de deux activités cellulaires étroitement liées : les **ostéoblastes** qui élaborent l'os jeune (apposition puis minéralisation de la matrice protéique), et les **ostéoclastes** qui résorbent l'os vieilli. **Seuls les ostéoblastes possèdent l'activité PAL, et ces enzymes jouent un rôle fondamental dans la minéralisation du tissu osseux.** Lors de l'activation ostéoblastique, elles sont libérées dans la circulation sanguine et se trouvent donc être un marqueur du remodelage osseux, et plus précisément de la formation osseuse.

a) Localisation ;

Les PAL osseuses se trouvent sur les **membranes plasmiques des ostéoblastes et des chondroblastes** (2). Elles permettent **la calcification/minéralisation du squelette** en hydrolysant des phosphates organiques (extra-cellulaires), libérant ainsi **des phosphates minéraux insolubles indispensables à cette minéralisation** (43). Ainsi, elles apparaissent élevées de **manière physiologique en période néonatale et lors de l'adolescence**, reflétant l'importance de la croissance osseuse à ces périodes particulières de la vie (41,44,45) . La ménopause est également une période d'accélération du remodelage osseux, mais **plus aux dépens de la résorption** que de la formation. A ce moment de la vie, les PAL sériques sont élevées et atteignent volontiers la partie supérieure des normes (46).

b) Implication clinique ;

Les PAL osseuses sont augmentées dans de **nombreuses pathologies osseuses**, telles que la **maladie de Paget**, **l'ostéomalacie**, **l'hyperparathyroïdie**, **les métastases ou cancers osseux**, ou les **fractures récentes en cours de consolidation** ... Les augmentations les plus nettes sont observées en cas de maladie de Paget ou de cancer ostéogénique (ostéosarcome). A l'inverse, les PAL osseuses sont absentes ou anormales en cas d'hypophosphatasie. Il est intéressant de détailler ces différentes pathologies osseuses, qu'elles traduisent une diminution ou au contraire une augmentation de l'activité des PAL.

- **L'hypophosphatasie (HPP)**

L'hypophosphatasie est une **maladie métabolique génétique rare due à une mutation du gène de la TNAP (ALPL)**, caractérisée par une **activité réduite des phosphatases alcalines osseuses sans atteinte des autres iso-enzymes des PAL** (13). La partie mutée du gène étant impliquée dans **la minéralisation squelettique** (47), **cette minéralisation est défectueuse** (1). Plus de 400 mutations différentes du gène ALPL sont connues pour provoquer une hypophosphatasie, avec des conséquences très variables, et un continuum de gravité. En conséquence, on note divers symptômes allant - dans certaines formes bénignes - de simples douleurs musculosquelettiques à l'âge adulte à - dans les formes les plus graves – un défaut de minéralisation menaçant le pronostic vital dès la naissance (Tableau 2).

Tableau 2 : Formes cliniques de l'hypophosphatasie (HPP) (continuum de gravité)

HPP périnatale létale	Hypo minéralisation importante et conduit à une hypercalcémie et une insuffisance respiratoire.
HPP périnatale bénigne	Manifestations squelettiques prénatales qui se résolvent lentement pour devenir non létales.
HPP infantile	Rachitisme se développant entre la naissance et l'âge de six mois.
HPP juvénile	Va de la faible densité minérale osseuse avec des fractures inexpliquées au rachitisme.
HPP adulte	Perte précoce de la dentition adulte et des fractures de stress des membres inférieurs. Dans la forme la plus légère, les adultes peuvent présenter uniquement des signes non spécifiques comme des douleurs musculosquelettiques ou de l'ostéoporose.
HPP impliquant la dentition, ou « odontohypophosphatasie »	Exfoliation prématurée des dents primaires et / ou des caries dentaires sévères.

En cas d'hypophosphatasie, l'activité de la PAL sérique est nettement réduite tandis que celle de **son substrat, le phosphate 5'pyridoxal** (phosphate de pyridoxal), est nettement augmentée dans le sang, par défaut d'hydrolyse. De la même façon, **la**

phosphoéthanolamine et **le pyrophosphate**, autres substrats de la PAL sérique, voient leur concentration urinaire augmenter. Finalement, le diagnostic de certitude d'hypophosphatasie est basé sur la détection par biologie moléculaire au sein du gène ALPL, des mutations causales de la maladie. Dans les formes les plus graves, un diagnostic prénatal peut être effectué par recherche de la mutation après prélèvement de villosités choriales (47).

Ainsi, la découverte de l'hypophosphatasie et de son origine génétique ont permis de mieux comprendre le rôle essentiel des PAL osseuses :

- Il s'agit de la ***seule situation dans laquelle les PAL ont été démontrées comme absolument indispensables dans leur rôle***. L'absence de PAL osseuses s'accompagnerait théoriquement d'une absence de minéralisation (comme dans les formes majeures d'hypophosphatasie).
- Il s'agit de la ***seule situation dans laquelle les substrats des PAL sont connus***: l'accumulation sérique de *phosphate de pyridoxal* et l'accumulation urinaire de *phosphoéthanolamine* ainsi que de *pyrophosphate* indiquent que ces métabolites sont trois substrats naturels de la PAL osseuse (6,13).

Récemment, quelques études ont testé le traitement des formes graves d'hypophosphatasie par l'enzyme « asfotase alfa », une thérapie enzymatique substitutive de la TNAP qui minéralise le squelette, et celle-ci améliorerait significativement les symptômes et la survie des cas testés, (48,49). La première thérapie de remplacement enzymatique réussie chez des souris modèles utilisant cette protéine TNAP humaine modifiée a été signalée en 2008, et par la suite, un succès chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie a été rapporté en 2012. En

2015, l'asfotase alfa a été approuvée au Japon, suivie par l'UE et le Canada, puis par la Food and Drug Administration des États-Unis. On s'attend à ce que le traitement par asfotase alfa change radicalement les traitements et le pronostic de l'HPP (50,51).

- **La maladie osseuse de Paget (MOP) (2,42):**

La maladie de Paget est une maladie évolutive du remodelage osseux caractérisée par une augmentation de la résorption osseuse secondaire à une activité accrue des ostéoclastes. À cette anomalie initiale fait suite une augmentation de l'activité des ostéoblastes (et donc des PAL) entraînant une **accélération de la formation osseuse mais qui est anarchique et désorganisée. L'os devient fragile, déformable et très vascularisé (hypertrophie et déformation de l'os).**

Elle touche le plus souvent les hommes et son incidence augmente avec l'âge. Elle vient au second rang des ostéopathies, mais bien après l'ostéoporose, (52). Elle peut atteindre plusieurs os et préférentiellement les vertèbres, le crâne, le bassin et le fémur. La maladie de Paget peut rester asymptomatique, et les douleurs osseuses et articulaires ne sont pas systématiques. Elle peut se manifester par une augmentation de la chaleur locale (par hyper vascularisation) ou bien encore par une déformation osseuse.

Il s'agit de la maladie osseuse dans laquelle les PAL sont les plus élevées (46), pouvant atteindre plus de 20 fois la normale. Le taux sérique **des PAL constitue ainsi le meilleur marqueur de l'activité et de l'évolution de la maladie.** Dans une

série de 88 patients porteurs de Maladie de Paget en 2014, Tan et al. rapportaient des taux de PAL élevés dont la médiane observée était de 193 UI/L [119-237] et qui ont pu atteindre le maximum de 4974 UI/L dans un cas (53). Dans cette maladie, le taux des PAL semble d'autant plus élevé que les patients sont plus jeunes - avec une activité ostéoblastique plus élevée – et que la maladie atteint plusieurs os.

Témoignant globalement d'un remaniement osseux excessif, l'augmentation des PAL reflète deux phénomènes indépendants : ***l'extension de la maladie***, d'une part, c'est-à-dire le nombre et la taille des os atteints, et ***l'activité de la maladie***, d'autre part, c'est-à-dire son évolution locale, qui peut être variable d'un os à l'autre. ***Le taux de PAL est en général suffisant pour suivre l'effet des traitements.*** Sa disponibilité, son coût peu élevé et sa faible variabilité font en effet de ce dosage **le test le plus fiable et le plus utilisé pour apprécier l'activité de la maladie et décider ainsi de la prise en charge thérapeutique.** Depuis 2005, les biphosphonates sont devenus le traitement de première intention de la MOP, permettant à la fois une amélioration du contrôle et du pronostic. Une réponse au traitement est obtenue si les PAL diminuent d'au moins 25 % (42).

- **L'ostéomalacie : (54)**

L'ostéomalacie est une **décalcification osseuse induite par un défaut de minéralisation osseuse**. Il s'agit d'une ostéopathie généralisée **liée à une carence en vitamine D ou bien à un déficit phosphoré, caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse déposée par les ostéoblastes**. Il y a donc une accumulation anormale de tissu ostéoïde non minéralisé entraînant une

fragilité osseuse, un os « mou », responsable de déformations osseuses et de tassements vertébraux. En pratique, elle est souvent responsable d'un tableau de douleurs diffuses (lombalgie chronique, douleurs des genoux). Elle diffère radicalement de l'ostéoporose dans laquelle la trame osseuse est raréfiée, mais la minéralisation normale.

Au cours de l'ostéomalacie, les ostéoblastes sont actifs mais impuissants à minéraliser correctement l'os. Les taux de PAL peuvent être très élevés, reflétant l'hyperactivité des ostéoblastes (essayant en quelque sorte de « rattraper le défaut de minéralisation ») (46). Une étude concernant 5 cas rapporte des taux de PAL totales moyennement élevées avec une médiane à 288 UI/L (55). On distingue plusieurs types d'ostéomalacie :

- Ostéomalacie par carence en vitamine D (carence d'apport, malabsorption) ; chez l'enfant, la forme la plus commune et la plus sévère de l'ostéomalacie par carence en vitamine D est appelée « rachitisme ».
- Ostéomalacie vitaminorésistante (défaut de production ou résistance à la vitamine D) ;
- Ostéomalacie par fuite rénale du phosphore (*forme familiale liée à l'X, syndrome de Fanconi, acidose tubulaire, tumeur mésoenchymateuse*).

Les autres causes d'ostéomalacie sont rares. Le diagnostic est évoqué sur les radiographies (hyper transparence du squelette et stries de Looser-Milkman visibles sur les os atteints) et confirmé par l'association **hypocalcémie**, **hypocalciurie**,

hypophosphorémie et la vitamine D3 qui est effondrée. Le traitement est celui de la cause de carence en vitamine D.

- **L'hyperparathyroïdie : (56)**

La parathormone (PTH) active les ostéoclastes. Dans l'hyperparathyroïdie, son hypersécrétion entraîne une augmentation de résorption osseuse. L'association hypercalcémie/hypercalciurie et hypophosphorémie doit faire évoquer ce diagnostic. Dans ce contexte, l'augmentation des PAL s'observe du fait d'un remodelage osseux augmenté, en réponse à l'hyperactivité des ostéoclastes (formes cliniques d'ostéite fibrokystique de Von Reclinghausen, ostéodystrophie rénale des hémodialysés chroniques...) (46).

Une étude mesurant les taux de plusieurs paramètres biochimiques avant et après para thyroïdectomie relatait des taux de PAL totales dont la moyenne était assez élevée avant traitement, mesurée à 559 UI/L (57).

- **Les tumeurs osseuses ;**

Les tumeurs osseuses sont primitives ou secondaires (métastatiques). Les tumeurs primitives comprennent le **myélome multiple, l'ostéosarcome, le chondrosarcome, le sarcome d'Ewing , le fibrosarcome , le lymphome osseux, les tumeurs malignes « à cellules géantes » ainsi que plusieurs autres sarcomes spécifiques touchant les cellules de soutien des tissus mous.**

Les phosphatases alcalines sont utilisées en tant que marqueur tumoral de ces cancers osseux. Elles sont utilisées comme outil diagnostique, pronostique, et de suivi dans la réponse aux traitements (58,59). En effet, on observe une augmentation du taux sérique des PAL (totales et des PAL osseuses) en lien avec la progression de ces tumeurs. Elles servent donc au diagnostic (couplées à la scintigraphie osseuse) mais également au suivi de la progression de la maladie avant et après traitement. Des taux élevés sont en faveur d'un pronostic défavorable dans les tumeurs osseuses malignes (58,60).

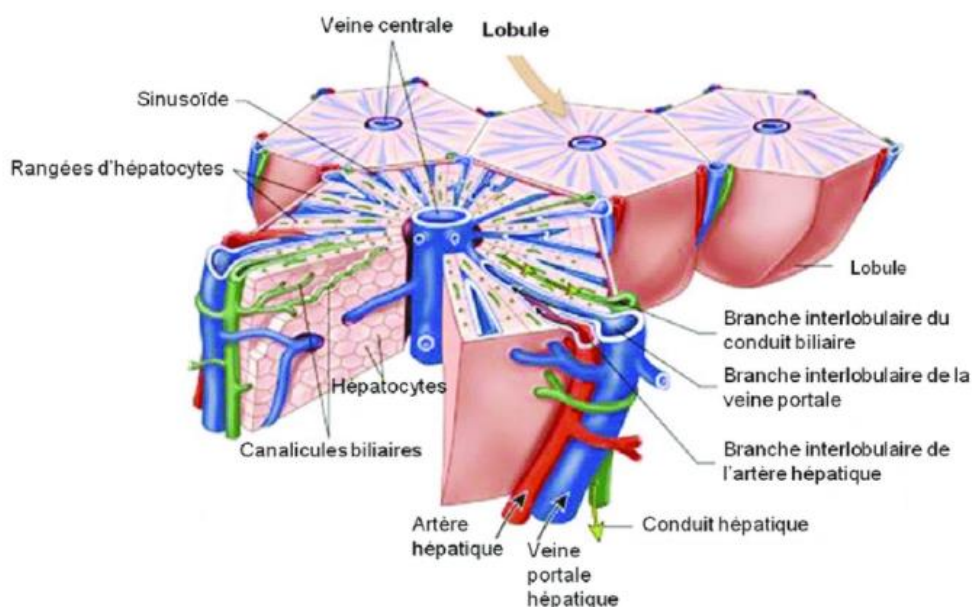
2. Les PAL hépatiques :

a) Rappels physiologiques concernant la sécrétion biliaire

Les cellules parenchymateuses du foie - les hépatocytes - , se groupent en lobules.

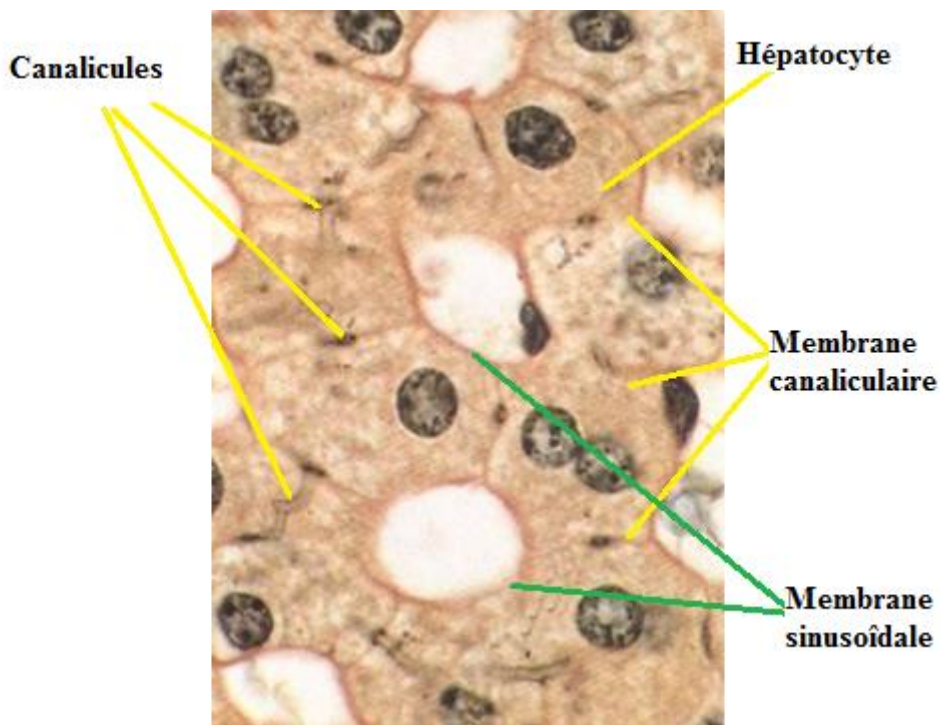
Quel que soit le plan de coupe, les lobules hépatiques sont grossièrement de forme hexagonale, reflet de leur forme polyédrique dans l'espace (61).

Pour rappel ; Figure 6 : Schéma de coupe de lobule hépatique et sa double circulation (62);



La vue en coupe d'un lobule hépatique montre comment le sang en provenance de l'artère et de la veine portale hépatique circule entre les travées d'hépatocytes en direction de la veine centrale. Les cellules hépatiques produisent de la bile qui est dirigée par l'intermédiaire des canalicules biliaires vers les conduits biliaires.

Figure 7 : Coupe de lobule hépatique vue au microscope électronique, (61)



L'hépatocyte est une cellule polarisée, elle possède une face exposée au sang dont elle n'est séparée que par un endothélium, c'est sa « membrane sinusoidale », et sur la face opposée elle constitue un réseau de canalicules biliaires par accollement aux membranes hépatocytaires voisines par leur « membrane canaliculaire ».

Ainsi, l'hépatocyte reçoit à la fois le sang porte et le sang hépatique dans la partie *sinusoidale* de sa membrane, et sécrète la bile au niveau de sa membrane *canaliculaire*, formant des canalicules biliaires qui mesurent environ 1 µm de diamètre. Les principales étapes de la formation de la bile sont l'absorption des acides biliaires et des ions du plasma à travers la membrane sinusoidale (il s'agit de

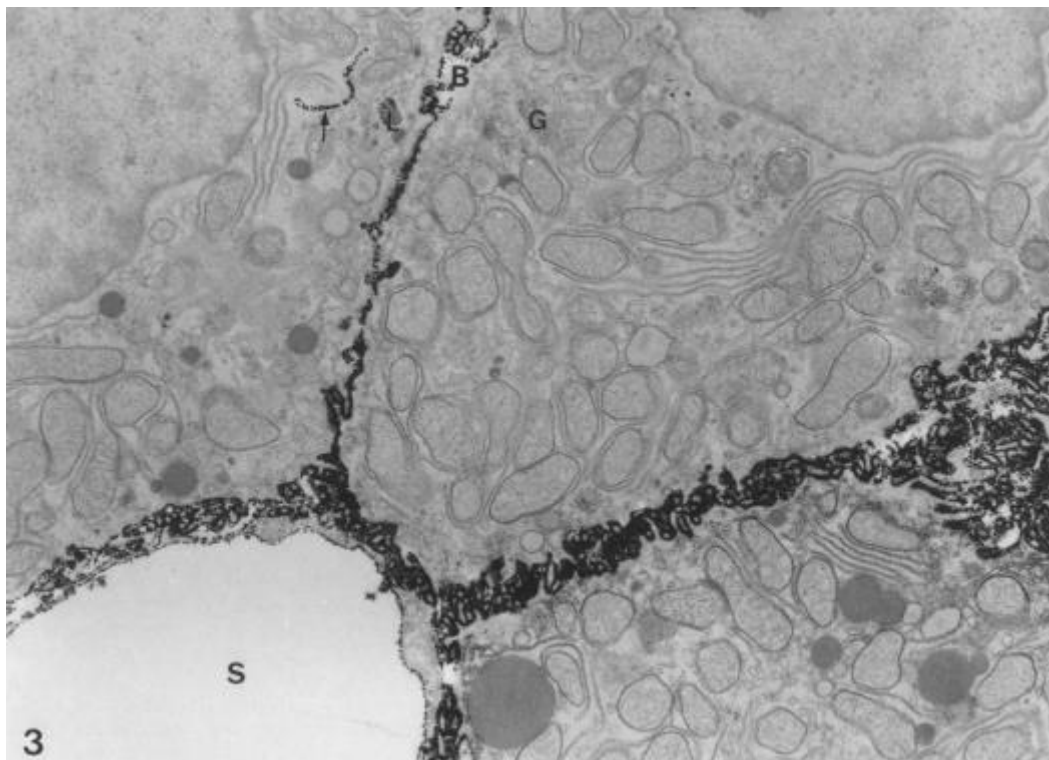
leur entrée dans l'hépatocyte), leur transport à travers l'hépatocyte puis leur excrétion via la membrane canaliculaire (excrétrice).

b) Localisation des PAL hépatiques ; implication clinique

Les PAL hépatiques sont situées **sur la membrane hépatocytaire**, et plus particulièrement sur la membrane canaliculaire de la cellule hépatique (63). Dans la **cholestase** (diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire), l'élévation du taux sérique de PAL est principalement due à une **synthèse hépatique accrue des phosphatases alcalines** et à leur libération dans le flux sanguin **sinusoïdal**. Ainsi, contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'altération de l'excrétion biliaire n'est pas seule à expliquer l'augmentation des PAL (64). C'est la raison pour laquelle l'augmentation des PAL est décalée dans le temps après obstruction biliaire – par exemple en cas de lithiase biliaire – car cette élévation dépend de sa synthèse biochimique et non de son excrétion biliaire. La quantité d'acides biliaires présents dans les hépatocytes semble être le principal déterminant de l'activité et de la sécrétion des PAL hépatiques (65–67). Ainsi, lors d'une cholestase hépatique, la rétention hépatocellulaire d'acides biliaires augmente à la fois la synthèse des PAL **et leur rejet dans la circulation sanguine plutôt que dans la bile** (63).

En plus de cette augmentation des PAL liée à celle des acides biliaires, **leur activité sur la surface hépatocellulaire, normalement confinée à la membrane canaliculaire, se propage à toute la membrane sinusoïdale**. Elle est alors exprimée sur toute la surface membranaire de l'hépatocyte (membrane canaliculaire et sinusoïdale), et son activité augmente dans le sérum (figure 8) (66,68).

Figure 8 : Image de localisation des PAL sur des hépatocytes de rat, en microscopie électronique, après induction de colchicine (simulateur de cholestase).



S= sinus, G = appareil de Golgi, B= canalicule Biliaire

On y voit une activité intense de PAL sur les membranes canaliculaire et sinusoidale de l'hépatocyte, 20 heures après injection de colchicine, responsable de cholestase.

c) Implication diagnostique ;

L'augmentation des PAL peut être observée dans la plupart des pathologies hépatiques et/ou biliaires (2,44). Afin de distinguer les augmentations de PAL d'origine hépatique de celles qui sont d'origine osseuse, l'examen le plus utilisé est le dosage de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT), enzyme d'ailleurs plus sensible que la PAL pour le dépistage des maladies hépatiques (46,69). Au cours des maladies du

foie en effet, les GGT sont constamment élevées dans le sang, sauf au cours des exceptionnelles cholestases intra hépatocytaires où ce taux reste normal (cholestase gravidique, maladie hépatique génétique ...). Ainsi, l'augmentation des PAL associée à l'augmentation des GGT (gamma-glutamyl-transpeptidases) est en faveur d'une maladie hépatique, tandis qu'une augmentation des PAL sans augmentation des GGT doit faire évoquer une maladie osseuse (ou une exceptionnelle cholestase intra hépatocytaire).

L'augmentation des PAL définit l'existence d'une cholestase (il n'existe pas de maladie cholestatique sans augmentation des PAL, alors qu'il existe des augmentations de la GGT ou de la bilirubine sans cholestase). Cette augmentation des PAL peut atteindre **jusqu'à 20 fois la normale**. Les cholestases extra hépatiques, plus fréquentes, sont dues à l'obstruction de la voie biliaire principale et sont causées par des lithiases ou des tumeurs (cancer de la tête du pancréas, de la voie biliaire ou de l'ampoule de Vater). Les cholestases intra hépatiques sont liées à une obstruction des voies biliaires intra hépatiques (VBIH) ou plus rarement à une altération hépatocytaire. Ainsi, l'atteinte des voies biliaires intra-hépatiques conduisant à leur destruction (appelée histologiquement ductopénie en cas de destruction supérieure à 50% des canalicules biliaires), peut-être secondaire à des maladies dysimmunitaires comme la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) ou des hépatites médicamenteuses (exemple de l'hépatite à l'augmentin). La cholestase provoque une toxicité hépatocytaire responsable de cytolyse. Ainsi, la cholestase est l'une des premières causes de cytolyse hépatique. A moyen terme la cholestase chronique est une cause classique de cirrhose. Le rapport ALAT/PAL est parfois utilisé afin de savoir

si une hépatite est cholestatique (rapport ASAT/PAL < 2), cytolytique (rapport ASAT/PAL > 7) ou mixte (rapport ASAT/PAL entre 2 et 7) (46).

d) **Fonction des PAL hépatiques ;**

Malheureusement, aucune fonction précise des PAL hépatiques n'est connue à ce jour. Etant essentiellement situées au niveau de la membrane canaliculaire de l'hépatocyte, nous présumons que leur élévation est le témoin d'une activité métabolique hépatocytaire intense, potentiellement liée au transport membranaire.

3. Les PAL rénales :

Au niveau rénal, les PAL sont situées au sein de la membrane micro villositaire des cellules des tubules proximaux, là où le transport transmembranaire est majeur, lié à la fonction même du rein. En effet à ce niveau, l'urine primitive est évacuée du glomérule vers le tubule contourné proximal où certaines substances sont réabsorbées, d'autres sont sécrétées, créant la quasi-totalité de l'urine définitive.

Les enzymes de la bordure en brosse de ces tubules proximaux - dont les phosphatases alcalines - ainsi que des transporteurs, assurent ainsi la réabsorption quasi complète d'acides aminés et de sucres de l'urine primitive.

Le rôle précis de ces PAL rénales est inconnu. Bien que leur augmentation ait été observée lors de dommages rénaux tels qu'une **nécrose tubulaire aigue** ou un **rejet**

de greffe rénale (8,40), leur dosage dans cette indication n'apparaît d'aucune utilité en pratique.

4. Les PAL intestinales :

a) Localisation ;

Les phosphatases alcalines intestinales (PAI) se situent au niveau des **membranes cellulaires des microvillosités de la muqueuse intestinale** de l'intestin grêle (17,70). Les entérocytes sont des cellules hautes et étroites, aux noyaux allongés et dont le pôle apical est pourvu de microvillosités afin d'augmenter la surface de contact extérieure. Leur rôle est un rôle d'échange. **Les PAI sont situées aux pôles apical et basolatéral** de l'entérocyte ainsi que sur les **membranes de ses organites intracellulaires** (71).

b) Fonctions des PAL intestinales ;

De nouvelles fonctions importantes ont été démontrées pour les PAI :

- **Régulation de l'absorption intestinale (72) :**

Il est prouvé depuis les années 1950 que les PAI augmentent dans le sang et au niveau de la muqueuse intestinale après l'ingestion d'un repas riche en graisses (72). Il a été démontré que cette augmentation post prandiale, physiologique, des PAI était en lien avec leur rôle dans la **régulation de l'absorption lipidique intestinale** (2,40,73,74). Récemment, une étude chez des souris mutées pour le gène de la PAI

concluait à **un rôle de limitation de vitesse d'absorption des graisses par les PAI**, les souris mutées étant devenues rapidement obèses après l'ingestion de repas gras (gène de la PAI « désactivé »). Le mécanisme précis de cette régulation n'est pas connu (72). On connaît également un rôle des PAL intestinales dans l'absorption intestinale de la vitamine D, et ainsi que dans **l'absorption calcique** (75).

- **Protection de la muqueuse intestinale :**

La muqueuse duodénale est continuellement exposée au chyme gastrique, qui est extrêmement acide. Elle est protégée à la fois par une couche adhérente de mucus et par la sécrétion de bicarbonates. Les bicarbonates sécrétés par l'entérocyte créent un tel gradient de pH que la surface de l'entérocyte est proche de la neutralité, tandis que les contenus digestifs sont très acides. Le fait que les PAL soient plus exprimées dans le duodénum que dans les autres segments de l'intestin et que son pH optimal d'activité soit élevé (> 8), suggère fortement **l'implication de cette enzyme dans la sécrétion de bicarbonate et dans la régulation du pH duodénal local** (76,77).

- **Rôle protecteur contre les chocs septiques d'origine intestinale**

Le LPS est un composant de la paroi des bactéries Gram négatif abondantes dans le tube digestif (78). Si le LPS atteignait la circulation sanguine en quantité trop importante, il induirait une réaction inflammatoire systémique et un choc septique. Les PAI ont une action déphosphorylante du LPS des bactéries, leur conférant ainsi un rôle de prévention du choc septique par les bactéries intestinales. Cette capacité **à déphosphoryler le LPS des bacilles gram négatif a été démontrée in vitro et in vivo, entraînant ainsi la perte de sa toxicité**,(79–81). Des données récentes

étendent ce rôle à plusieurs composés bactériens connus pour induire des réponses inflammatoires de l'hôte (la **flagelline** - une protéine trouvée dans les flagelles bactériens-, ainsi que les **dinucléotides de type CpG** - cytosine-guanosine non méthylés - composants de l'ADN bactérien, et divers nucléotides libres comme l'ATP) (71). Au total, les PAI sont responsables d'une déphosphorylation efficace des microbiens (82), ce qui limite les réactions inflammatoires induites par certaines bactéries, conférant aux PAI un rôle de régulateur de l'interaction entre l'épithélium intestinal et la microflore commensale (83). **L'équilibre et l'intégrité de la barrière intestinale sont ainsi maintenues, fonction indirecte de protection de la muqueuse intestinale** (71).

c) Implication clinique et thérapeutique ;

L'administration de PAI comme traitement de nombreuses maladies intestinales inflammatoires telles que les MICI, colites etc... est sérieusement explorée. Tous les travaux publiés à ce jour indiquent que la PAI exogène administrée par voie orale, entérale, intra-péritonéale ou intraveineuse - le plus souvent d'origine intestinale bovine - , a des **effets anti-inflammatoire puissants**, tant au niveau intestinal (PAI voie orale) que systémique (toutes voies d'administration), (71,84,85). En 2019, Lallès et al. ont mené une revue de la littérature concernant l'utilisation potentielle des PAI à des fins thérapeutiques (84), qu'il s'agisse de phosphatase alcaline intestinale bovine isolée (biAP), de biAP recombinante ou de PA intestinale-placentaire chimérique humaine recombinante (recAP) (86,87). Les résultats de ces études étaient satisfaisants, et montraient une **réduction de l'inflammation intestinale** (76,84,88). En 2014, il a également été montré que la PAI **réduisait notre sensibilité intestinale**

face aux agents pathogènes entériques en cas d'antibiothérapie (89). En effet, ils ont observé que la supplémentation orale en PAI pendant le traitement antibiotique (déstabilisant la flore intestinale et la rendant plus vulnérables aux infections bactériennes) protégeait les souris des infections par *Salmonella enterica* et *Clostridium difficile*. Les animaux ayant reçu de l'PAI ont maintenu leur poids, ont eu une sévérité clinique et une inflammation intestinales réduites et une survie améliorée. Dans un essai humain, l'administration quotidienne de PAI sur une période de 7 jours à des patients atteints de colite ulcéreuse a été associée à une amélioration à court terme des scores d'activité de la maladie, et des effets bénéfiques cliniques ont été observés dans les 21 jours et associés à des réductions de Protéine C-réactive et de calprotectine dans les selles. Il est intéressant de noter que le traitement par PAI exogène a été bien toléré sans signes de toxicité chez ces patients (90).

5. Les PAL germinales :

Les PAL germinales (GCAP), retrouvées de façon physiologique au niveau testiculaire et ovarien, sont surtout connues pour leur présence au sein de certaines cellules cancéreuses, sans en connaître la fonction. La découverte par Fishman et al. de l'isoenzyme «Regan» chez un patient atteint de **cancer épithélial pulmonaire** disséminé à la fin des années 1960, a inauguré un champ d'exploration des PAL dans le cancer (91). Cette isoenzyme «Regan» a souvent eu le qualificatif de « *placental like* », du fait de son homologie totale avec la PALP placentaire (92). Les techniques biochimiques ne permettent pas toujours de différencier la PLAP de la GCALP. **La GCAP a été retrouvée** dans des **tumeurs malignes des poumons, gastro-**

intestinales, des ovaires, de l'utérus et d'autres tissus. Seuls certains des patients ayant ces tumeurs malignes produisent l'enzyme.

Peu de temps après sa découverte, une autre PAL - avec de légères différences dans ses propriétés physico-chimiques - a été identifiée dans certaines tumeurs malignes. Cette enzyme a été appelée **isoenzyme «Nagao»** (93) et reste très comparable à la PALP. On ne la trouve que chez une catégorie de patients atteints de tumeurs particulières, comme le séminome testiculaire, qui produit de grandes quantités de l'isoenzyme «Nagao» (93–95).

Aucune utilisation courante du dosage de la GCAP n'est faite en oncologie.

6. Les PAL placentaires :

Le placenta est un organe transitoire de la grossesse destiné à **assurer les échanges entre le fœtus et le sang maternel parvenu à l'utérus via les artères utérines**. Le fœtus envoie son sang désoxygéné par l'intermédiaire de deux artères ombilicales qui se ramifient à la surface de la plaque chorale. Chaque vaisseau se divise lui-même au sein de cette plaque, puis plonge dans la chambre intervillieuse sous forme de villosités chorales qui baignent dans le sang maternel, permettant les échanges (Figure 9). Les circulations fœtale et maternelle peuvent être schématisées de manière assez simple (Figure 10).

Figure 9 : Illustration des échanges foeto-maternels au sein du placenta ;

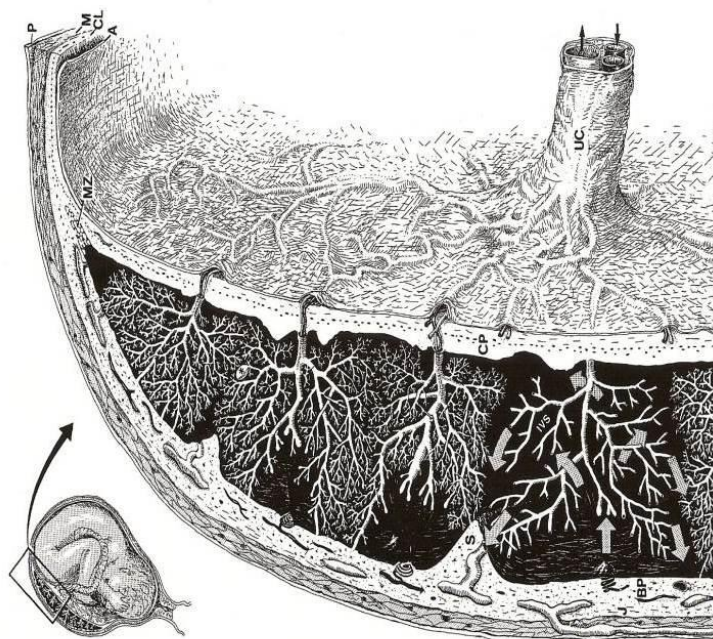
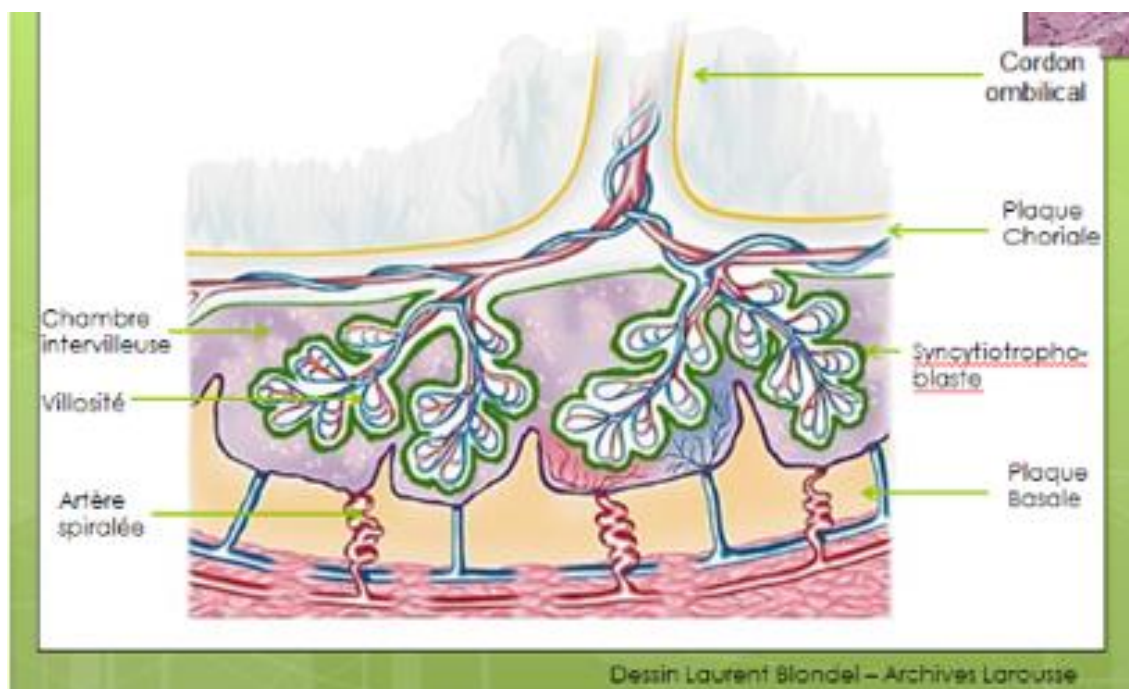


Figure 10 : Représentation schématique d'une coupe de placenta;

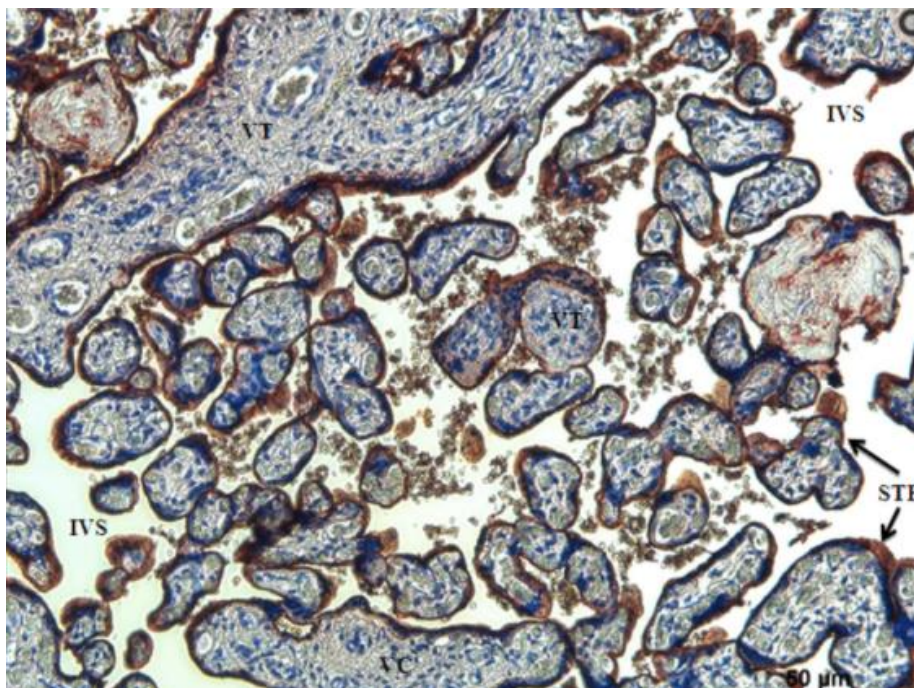


a) Localisation des PAL placentaires (PALP)

Comme dans les autres tissus de l'organisme, les PAL placentaires sont **concentrées à la surface des villosités placentaires**, dans le **syncytiotrophoblaste** (96) (Figure 11). Lors des premières études histologiques du placenta dans les années 1945, cette localisation principalement syncytiotrophoblastique des phosphatases alcalines placentaires a été démontrée sans équivoque par *Dempsey et Wislocki* (97), avant d'être confirmée par plusieurs auteurs (98–105). Au sein du **syncytiotrophoblaste** (98–105), Hulstaert et al ont montré en 1973 que les PALP étaient principalement situées **en regard des**

membranes apicale et basale, mais également au sein de vésicules intracellulaires. Ces auteurs ont également montré leur présence - à un niveau moindre - au niveau des **membranes plasmiques du cytotrophoblaste** (105) (Figure 12).

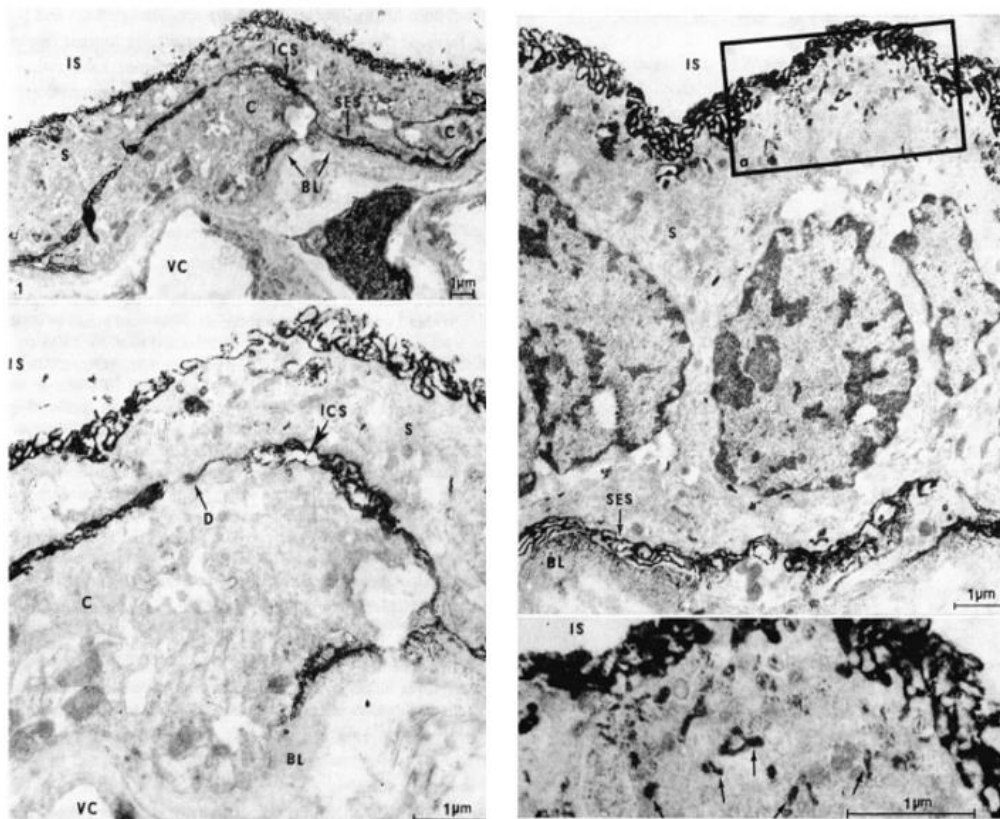
Figure 11 : Localisation membranaire des PAL placentaires :



. VC = villosité chorale, VT= villosité terminale, IVS = espace intervilloux, STB = syncytiotrophoblaste.

Image représentative montrant la localisation immunohistochimique de la phosphatase alcaline placentaire dans le placenta humain à terme. Une forte coloration brune - à la phosphatase alcaline marquée - est observée à l'interface entre la mère et le fœtus, au niveau du syncytiotrophoblaste

Figure 12 : Image montrant la localisation des PAL au niveau des membranes apicale et basale du syncytiotrophoblaste (STB), au sein de vésicules intracellulaires du STB et sur la membrane plasmique du cytotrophoblaste. La deuxième image est un grossissement du STB montrant des PAL également sur les membranes d'organites intra cellulaires.



En microscopie électronique (grossissement $\times 4.424$) IS = espace intervilleux, S = syncytiotrophoblaste, C = cytotrophoblaste, ICS = espace intercellulaire, SES = espace sous épithélial, BL = membrane basale, VC = capillaire villositaire, D = desmosome

En 2001, ces localisations ont été totalement confirmées en immuno-microscopie électronique par Leitner et al (31). Ainsi, principalement situées dans la membrane apicale du syncytiotrophoblaste - en brosse -, **les PALP se trouvent exactement à l'interface entre le tissu fœtal des villosités et le sang maternel de la chambre intervillieuse.**

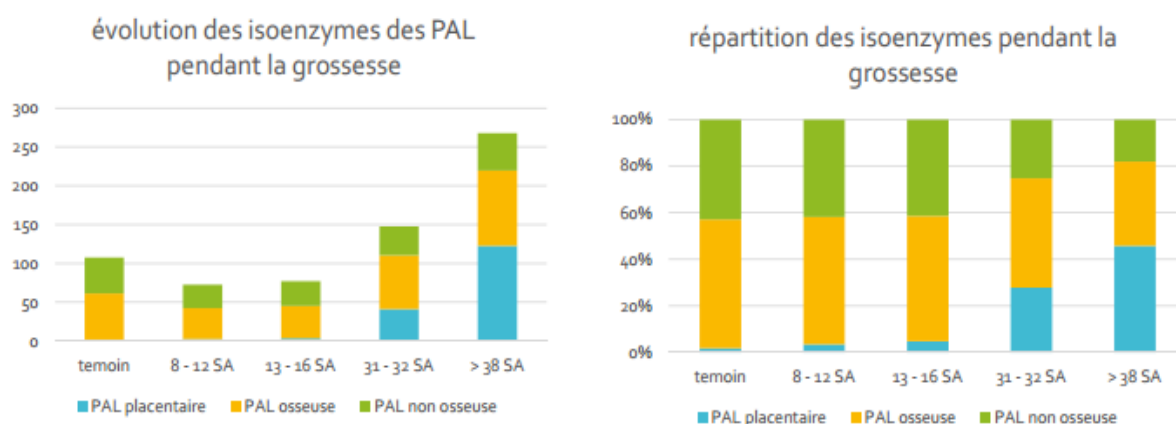
A noter que les PAL placentaires ont également été retrouvées *a minima* dans d'autres tissus tels que la muqueuse intestinale fœtale et adulte (106,107), le col utérin, les poumons ou encore le thymus (31,108).

b) Variations du taux sérique des PAL pendant la grossesse ;

L'expression des phosphatases alcalines placentaires apparait dès le premier trimestre de la **grossesse** (109), et son expression a récemment été détectée dès 5 SA (6). Les PAL totales apparaissent ensuite en constante augmentation pendant toute la grossesse. Une revue de la littérature a permis d'établir le 97.5^e percentile des taux des PAL en fonction du trimestre de la grossesse : **88 UI/l au premier trimestre, 126 UI/l au second trimestre, 229 UI/l au dernier trimestre** (110). En 1995, Okesina et al. ont montré que cette augmentation est principalement due aux PAL **placentaires**, témoignant de la multiplication et de la maturation des villosités placentaires, **mais également** aux PAL **osseuses** (111) (Figure 13). Alors que l'augmentation des PAL placentaires - largement majoritaire - pourrait refléter l'augmentation physiologique de la surface d'échanges syncytiotrophoblastiques au cours de la grossesse, l'origine de l'augmentation des PAL osseuses pendant la

grossesse n'est pas connue. Celle-ci pourrait théoriquement être le reflet d'une augmentation du métabolisme osseux maternel et/ou fœtal (111).

Figure 13 : Détail de la répartition des différentes isoenzymes des PAL durant la grossesse, en fonction de l'âge gestationnel (111).



Elévation des PAL totales le long de la grossesse, majoritairement en fin de grossesse. Puis répartition des différentes isoenzymes des PAL en fonction du terme; on y voit en orange sur le graphique l'ascension des PAL osseuses, surtout à partir de 32SA sur le schéma de gauche, puis une augmentation moins importante à partir de 38 SA sur le schéma de droite.

c) Fonctions supposées des PALP;

Malgré de nombreuses études sur le sujet, la fonction des phosphatases alcalines placentaires reste encore totalement inconnue. Les principales hypothèses actuelles sont leur implication dans l'immunologie fœto-maternelle et la croissance cellulaire.

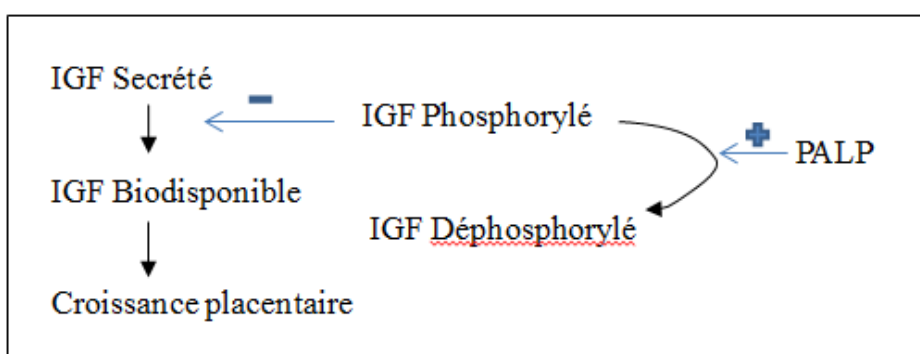
- **Fonction immunologique dans le transfert des immunoglobulines G**

Les travaux de Makiya et al. ont montré que les phosphatases alcalines placentaires étaient capables de se lier à la portion Fc des immunoglobulines G humaines (IgG), et également de les internaliser dans des cellules Hep2, cellules tumorales de carcinome laryngé humain utilisées en pratique pour l'étude d'autoanticorps. Il est donc supposé que les PALP auraient un rôle dans **le transfert des IgG de la circulation maternelle vers le fœtus**, assurant ainsi une immunisation passive pendant la grossesse, (112–115).

- **Fonction dans la croissance cellulaire**

Une autre hypothèse est celle d'un rôle des phosphatases alcalines placentaires dans la régulation de la division cellulaire. Les travaux de She et al. ont permis en effet de montrer que les PALP stimulaient la synthèse d'ADN et la prolifération de fibroblastes fœtaux humains et embryonnaires murins (116). De plus, les phosphatases alcalines placentaires auraient également un effet positif sur la survie cellulaire, majoré en présence de certains cofacteurs (117). Cet effet sur la croissance cellulaire des PALP a également été montrée sur les cellules cancéreuses (6,118).

Plus récemment, une étude a suggéré que les phosphatases alcalines placentaires pouvaient agir sur la croissance placentaire par l'intermédiaire de l'IGF (*Insulin-Like Growth Factor*), puissant facteur de croissance placentaire. En effet, celui-ci est normalement inhibé par l'IGFBP1 phosphorylée (IGF Binding Protein 1) (119). En déphosphorylant l'IGFBP1, les PAL placentaires empêcheraient celle-ci d'inhiber l'IGF et favoriseraient donc la croissance placentaire.



Au total, l'ensemble de ces résultats semble indiquer que **les phosphatases alcalines placentaires pourraient être des régulateurs de la croissance fœtale et/ou placentaire.**

d) PAL placentaires et pathologies obstétricales ;**• Phosphatases alcalines placentaires et prééclampsie ;**

Dans la prééclampsie, la recherche d'une variation des PALP a été envisagée dès les années 1960, lors de la découverte de l'isoforme placentaire des PAL. Les premières publications évoquaient des PALP en dehors de valeurs normales, qu'elles soient basses ou élevées (120) ou seulement élevées (121), mais sans apporter de preuves chiffrées. Dans les années 1970 et suivantes, des études comparatives observationnelles étaient plutôt en faveur d'une baisse des PALP parmi les femmes présentant des complications à type d'hypertension ou de prééclampsie. Spellacy et al, puis Adeniyi et al, ont montré des valeurs de PALP significativement abaissées en cas de prééclampsie (122,123). Tandis que d'autres auteurs évoquaient cette diminution sans apporter d'éléments objectifs (124,125). Les données les plus récentes n'apportaient pas d'information supplémentaire concernant le taux de PAL chez les femmes pré éclamptiques, qu'il s'agisse des PAL totales ou des PAL placentaires dosées dans la salive (126,127).

• Phosphatases alcalines placentaires et petit poids de naissance

Vers les années 1990, cherchant de nouveaux marqueurs de trisomie 21 et d'issue périnatale défavorable, plusieurs auteurs mettent en évidence un pourcentage significativement plus élevé de femmes enceintes ayant des PAL placentaires au-dessus de 2 MoM parmi celles qui accoucheront de nouveau-nés dont le poids de naissance sera inférieur à 2500 g à la naissance. Pour Brock, ce pourcentage atteint

35 vs 8% ($p < 0.001$) , pour Best il atteint 43 vs 22% (OR 2.6 (IC95%, 1.1-2.6)) (128,129).

Finalement, en dehors d'un cas rapporté de retard de croissance intra-utérin sévère avec PAL totales anténatales très élevées à 1259 UI/L, par McErlean (130), aucun auteur n'a étudié spécifiquement le lien statistique entre taux de PAL - qu'elles soient placentaires ou totales - et la survenue d'un retard de croissance sévère défini par une croissance inférieure à un faible percentile. Les études que nous avons citées précédemment font en effet référence à un seuil de 2500g comme poids à la naissance, ce qui a l'inconvénient majeur de mêler nouveau-nés prématurés et nouveau-nés hypotrophes, anomalies dont les mécanismes sont le plus souvent très différents.

- **Phosphatases alcalines placentaires et prématurité**

En 1995, Meyer et al. ont montré une association entre une élévation du taux de PAL placentaires sériques maternelles entre 15 et 20 SA et la survenue d'un accouchement prématuré avant 37 SA (131). Parmi les 270 femmes ayant accouché prématurément en effet, la fréquence des PAL placentaires supérieures ou égales à 2.0 MoM était significativement augmentée (33 vs 14%, OR 2.9, IC 95% [2.1-3.9]) (131). La nature spontanée ou induite de la prématurité n'était pas explorée dans cette étude. En 2001, Moawad et al. faisaient la constatation d'un taux de PAL totales plus souvent au-dessus du 90^e percentile en cas d'accouchement prématuré spontané avant 35 SA, avec une association d'autant plus forte statistiquement que l'accouchement était plus prématuré (14.9 vs 3.3 %, OR 5.1 IC 95 [1.7 – 15.8]) (132).

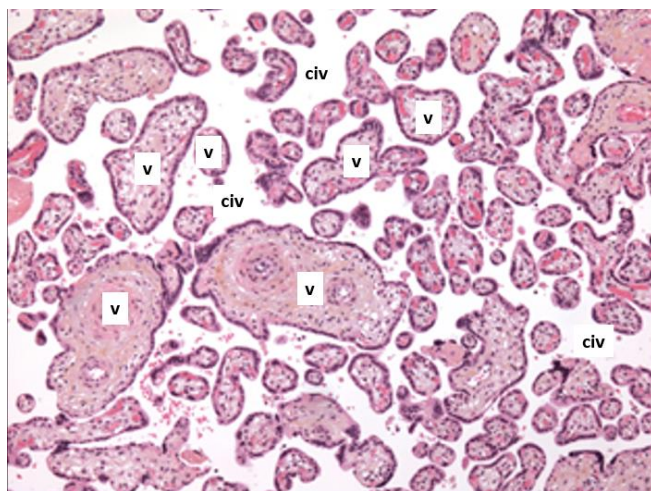
- **PAL et Intervillite Histiocytaire Chronique (IHC)**

De façon fortuite en 2010, Marchaudon et al. ont constaté à Lille des taux très élevés de PAL totales (supérieurs à 600 UI/l) chez 10 des 18 femmes enceintes chez qui ces PAL avaient été dosées et qui avaient présenté une intervillite histiocytaire chronique, maladie rare du placenta liée à un excès de risque de fausses couches, de retard de croissance sévère et de décès in utero (4). Finalement, 7 des 10 patientes dont les dosages de PAL étaient très élevés ont bénéficié d'une électrophorèse des PAL, et celle-ci a montré leur origine placentaire dans tous les cas (4).

Dans l'IHC, le mécanisme précis des issues défavorables est méconnu mais l'examen anatomo-pathologique du placenta montre la **présence massive d'histiocytes dans la chambre intervillieuse** (Figure 14). Pour Marchaudon et al., la présence très excessive de PAL pendant la grossesse chez ces femmes pourrait témoigner de lésions du syncytiotrophoblaste qui seraient responsables d'un **relargage des PAL par le syncytiotrophoblaste lésé vers le sang maternel de la chambre intervillieuse**. Ces lésions pourraient être suivies- ou précédées - de l'afflux d'histiocytes puis de dépôts de fibrine (4).

Figure 14 : Aspect microscopique de coupe de placenta atteint d'intervillite histiocytaire chronique, comparée à celle d'un placenta normal. *Nos remerciements au Dr Devisme Louise pour ces images.*

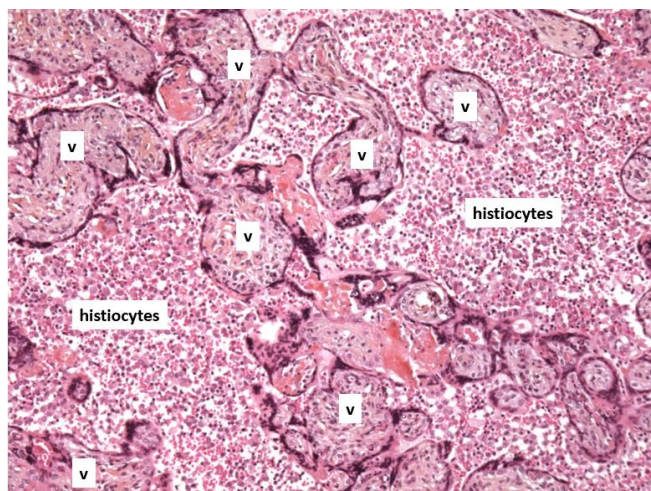
Placenta normal



La chambre intervillieuse (civ) est libre

v = villosité, civ = chambre intervillieuse.

Intervillite d'intensité massive



Les histiocytes comblent plus de 50 % de la chambre intervillieuse

e) **PALP et pathologies non obstétricales**

Les PALP pourraient être un **marqueur potentiel de différents cancers comme le carcinome ovarien**. Une étude menée récemment a montré une surexpression des PALP dans le cancer séreux de l'ovaire, plutôt liée à un meilleur pronostic. Il pourrait s'agir d'un outil supplémentaire pour améliorer l'approche thérapeutique, (133,134).

CONCLUSION :

Les phosphatases alcalines (PAL) rassemblent un groupe d'isoenzymes largement répandues dans la nature, de la bactérie jusqu'à l'homme. Dans notre organisme, elles se composent principalement de PAL hépatiques, osseuses, rénales, intestinales, germinales (ou « placental like ») et placentaires. Elles catalysent la même **réaction de déphosphorylation** et dérivent toutes d'un gène ancestral commun, puis de modifications post traductionnelles. Elles ont en commun d'être situées **au contact des membranes cellulaires** et **des organites intra cellulaires**, auxquelles elles sont fixées par leur extrémité N terminale. Même si leur fonction reste mal connue, il semblerait qu'elles aient un **rôle dans le transport membranaire**. Les PAL ont également un rôle anti-inflammatoire majeur de par leur capacité à déphosphoryler, et ainsi inactiver, des molécules pro-inflammatoires que sont les nucléotides.

Alors que les PAL humaines sont majoritairement d'origine hépatique et osseuse, la grossesse s'accompagne d'une apparition de PAL placentaires qui s'élèvent nettement depuis le premier trimestre jusqu'à l'accouchement. Ces PAL placentaires sont concentrées au niveau du **syncytiotrophoblaste**, à la surface des villosités placentaires qui assurent les échanges materno-fœtaux. Leur rôle y est mal connu. Dans certaines maladies rares du placenta comme l'intervillite histiocytaire chronique, leur élévation excessive dans le sérum maternel pourrait provenir d'une surexpression localisée de l'enzyme ou bien d'un dommage du syncytiotrophoblaste d'origine inconnue. En plus des causes hépatiques et osseuses, leur élévation chez une femme enceinte doit donc faire évoquer une cause placentaire.

Références bibliographiques :

1. Llinas P, Stura EA, Ménez A, Kiss Z, Stigbrand T, Millán JL, et al. Structural Studies of Human Placental Alkaline Phosphatase in Complex with Functional Ligands. *Journal of Molecular Biology*. juill 2005;350(3):441-51.
2. Houssel P. Phosphatases alcalines. EMC - Traité de médecine AKOS. oct 2012;7(4):1-5.
3. Coryn G. Elevation of serum alkaline phosphatase in pregnancy. *J Chir(Paris)*. 1934;33:213.
4. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta*. févr 2011;32(2):140-5.
5. Millán JL. Alkaline Phosphatases: Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signalling*. juin 2006;2(2):335-41.
6. Bellazi Linda. Le placenta humain. 2011;173.
7. Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, et al. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet*. févr 1990;46(2):286-92.
8. Price CP. Multiple Forms of Human Serum Alkaline Phosphatase: Detection and Quantitation. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine*. 1 juill 1993;30(4):355-72.
9. SottaC,Vernet M, Bied A. Les isoenzymes de la phosphatase alcaline [Internet]. 2010 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: http://www.cbm25.fr/imagesUp/analyses/1119-en_savoir_plus-1.pdf
10. Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS, Lamb B, Kadesch T, Harris H. Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(24):12002-10.
11. Kiledjian M, Kadesch T. Post-transcriptional regulation of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *Journal of Biological Chemistry*. 1991;266(7):4207-13.
12. Griffin CA, Smith M, Henthorn PS, Harris H, Weiss MJ, Raducha M, et al. Human placental and intestinal alkaline phosphatase genes map to 2q34-q37. *Am J Hum Genet*. déc 1987;41(6):1025-34.
13. Harris H. The human alkaline phosphatases: What we know and what we don't know. *Clinica Chimica Acta*. janv 1990;186(2):133-50.
14. Goldstein DJ, Harris H. Human placental alkaline phosphatase differs from that of other species. *Nature*. 16 août 1979;280(5723):602-5.

15. McComb RB, Bowers GN, Posen S. Clinical Utilization of Alkaline Phosphatase Measurements. In: Alkaline Phosphatase [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1979 [cité 22 févr 2020]. p. 525-786. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-2970-1_9
16. Fishman WH, Sie HG. Organ-specific inhibition of human alkaline phosphatase isoenzymes of liver, bone, intestine and placenta; L-phenylalanine, L-tryptophan and L homoarginine. *Enzymologia*. 30 sept 1971;41(3):141-67.
17. Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes Fishman 1974.
18. Du MHL, Stigbrand T, Taussig MJ, Ménez A, Stura EA. Crystal Structure of Alkaline Phosphatase from Human Placenta at 1.8 Å Resolution IMPLICATION FOR A SUBSTRATE SPECIFICITY. *J Biol Chem*. 23 mars 2001;276(12):9158-65.
19. Posen S, Cornish CJ, Horne M, Saini PK. PLACENTAL ALKALINE PHOSPHATASE AND PREGNANCY. *Ann NY Acad Sci*. oct 1969;166(2 The Phosphohy):733-44.
20. al-Rashida M, Iqbal J. Therapeutic Potentials of Ecto-Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase, Ecto-Nucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase, Ecto-5'-Nucleotidase, and Alkaline Phosphatase Inhibitors. *Medicinal Research Reviews*. 2014;34(4):703-43.
21. Lanier M, Sergienko E, Simão AM, Su Y, Chung T, Millán JL, et al. Design and synthesis of selective inhibitors of Placental Alkaline Phosphatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 15 janv 2010;18(2):573-9.
22. Neale FC, Clubb JS, Hotchkis D, Posen S. Heat stability of human placental alkaline phosphatase. *Journal of Clinical Pathology*. 1 mai 1965;18(3):359-63.
23. Nizet A, Cavalier E, Stenvinkel P, Haarhaus M, Magnusson P. Bone alkaline phosphatase: An important biomarker in chronic kidney disease – mineral and bone disorder. *Clinica Chimica Acta*. 1 févr 2020;501:198-206.
24. Birkett DJ, Conyers RA, Neale FC, Posen S, Brudenell-Woods J. Action of urea on human alkaline phosphatases: with a description of some automated techniques for the study of enzyme kinetics. *Arch Biochem Biophys*. août 1967;121(2):470-9.
25. Holmgren PÅ, Stigbrand T, Damber M-G, Von Schoultz B. A double antibody solid phase radioimmunoassay for placental alkaline phosphatase. *Clinica Chimica Acta*. févr 1978;83(3):205-10.
26. De Groote G, De Waele P, Van de Voorde A, De Broe M, Fiers W. Use of monoclonal antibodies to detect human placental alkaline phosphatase. *Clinical Chemistry*. 1 janv 1983;29(1):115-9.
27. Travers P, Bodmer W. Preparation and characterization of monoclonal antibodies against placental alkaline phosphatase and other human trophoblast-associated determinants. *Int J Cancer*. 15 mai 1984;33(5):633-41.
28. Contractor SF, Holmes-levers E, Morgan A, Oakey M, Staines NA. A monoclonal antibody based solid-phase enzyme-binding assay to measure levels of placental alkaline phosphatase in serum of women during pregnancy. *Journal of Immunological Methods*. mai 1985;79(1):99-108.

29. Harkness DR. Studies on human placental alkaline phosphatase: II. Kinetic properties and studies on the apoenzyme. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1968;126(2):513-23.
30. SHANE JM, SUZUKI K. Placental alkaline phosphatase: a review and re-evaluation of its applicability in monitoring fetoplacental function. *Obstetrical & gynecological survey*. 1974;29(2):97-105.
31. Leitner K, Szlauer R, Ellinger I, Ellinger A, Zimmer K-P, Fuchs R. Placental Alkaline Phosphatase Expression at the Apical and Basal Plasma Membrane in Term Villous Trophoblasts. *J Histochem Cytochem*. sept 2001;49(9):1155-64.
32. Wyckoff HW, Handschumacher M, Murthy HM, Sowadski JM. The three dimensional structure of alkaline phosphatase from *E. coli*. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1983;55:453-80.
33. Coleman JE. Structure and mechanism of alkaline phosphatase. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*. 1992;21(1):441-83.
34. Hoylaerts MF, Manes T, Millán JL. Mammalian Alkaline Phosphatases Are Allosteric Enzymes. *J Biol Chem*. 9 mai 1997;272(36):22781-7.
35. Zaher. Recent advances with alkaline phosphatase isoenzymes and their inhibitors - Zaher - 2020 - *Archiv der Pharmazie* - Wiley Online Library [Internet]. 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1002/ardp.202000011>
36. Clubb JS, Neale FC, Posen S. The behavior of infused human placental alkaline phosphatase in human subjects. *J Lab Clin Med*. sept 1965;66(3):493-507.
37. Posen S, Grunstein HS. Turnover rate of skeletal alkaline phosphatase in humans. *Clin Chem*. janv 1982;28(1):153-4.
38. Howard AD, Berger J, Gerber L, Familletti P, Udenfriend S. Characterization of the phosphatidylinositol-glycan membrane anchor of human placental alkaline phosphatase. *PNAS*. 1 sept 1987;84(17):6055-9.
39. Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev*. juill 2006;86(3):901-40.
40. Kaplan MM. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology*. 1972;62(3):452-68.
41. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline Phosphatase: An Overview. *Indian J Clin Biochem*. juill 2014;29(3):269-78.
42. Alaya R, Alaya Z, Nang M, Bouajina E. Maladie osseuse de Paget : actualités diagnostiques et thérapeutiques. [//www.em-premium.com/data/revues/02488663/v39i3/S0248866317305271/](http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v39i3/S0248866317305271/) [Internet]. 1 mars 2018 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1201829/resultatrecherche/21>
43. Chevrot M. Phosphatase alcaline. [//www.em-premium.com/data/traites/bio/emb-47796/](http://www.em-premium.com/data/traites/bio/emb-47796/) [Internet]. 25 sept 2007 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/65797/resultatrecherche/42>

44. Yong JM. Origins of serum alkaline phosphatase. *Journal of Clinical Pathology*. 1 juill 1967;20(4):647-53.
45. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clinical Biochemistry*. 1 juin 2006;39(6):561-8.
46. Hillaire S, Brousse C. Élévation sérique de l'activité des phosphatases alcalines. //www.em-premium.com/data/traites/mg/tm-20670/ [Internet]. [cité 5 août 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/3174/resultatrecherche/18>
47. Orphanet: Hypophosphatasie [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=436
48. Rader BA. Alkaline Phosphatase, an Unconventional Immune Protein. *Front Immunol* [Internet]. 3 août 2017 [cité 20 janv 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540973/>
49. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(4):667-75.
50. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:777-86.
51. Hofmann C, Seefried L, Jakob F. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia. *Drugs Today (Barc)*. mai 2016;52(5):271-85.
52. Audran M, Sutter B, Chappard D. Maladie osseuse de Paget. //www.em-premium.com/data/traites/ap/14-66640/ [Internet]. 22 sept 2015 [cité 5 août 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1003712/resultatrecherche/1>
53. Tan A, Ralston SH. Clinical Presentation of Paget's Disease: Evaluation of a Contemporary Cohort and Systematic Review. *Calcif Tissue Int*. 1 nov 2014;95(5):385-92.
54. Peris P. [Diagnosis and treatment of osteomalacia by the rheumatologist]. *Reumatol Clin*. sept 2011;7 Suppl 2:S22-27.
55. Ros I, Alvarez L, Guañabens N, Peris P, Monegal A, Vázquez I, et al. Hypophosphatemic osteomalacia: a report of five cases and evaluation of bone markers. *J Bone Miner Metab*. 1 mai 2005;23(3):266-9.
56. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):593-607.
57. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocrine Journal*. juin 2000;47(3):231-7.
58. Kim SH, Shin K, Moon S, Jang J, Kim HS, Suh J, et al. Reassessment of alkaline phosphatase as serum tumor marker with high specificity in osteosarcoma. *Cancer Med*. 11 mai 2017;6(6):1311-22.

59. Gu. Does serum alkaline phosphatase level really indicate the prognosis in patients with osteosarcoma? A meta-analysis [Internet]. 2018 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2018;volume=14;issue=9;spage=468;epage=472;aulast=Gu#ref4>
60. Annibali O, Petrucci MT, Santini D, Bongarzoni V, Russano M, Pisani F, et al. Alkaline phosphatase (alp) levels in multiple myeloma and solid cancers with bone lesions: Is there any difference? *J Bone Oncol.* 18 nov 2020;26:100338.
61. Abadjian G. HISTOLOGIE DU FOIE ET DU PANCREAS. :37.
62. Bricks T. Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects. 2014.
63. Poupon R. Liver alkaline phosphatase: A missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology.* 2015;61(6):2080-90.
64. Kaplan MM, Righetti A. Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *The Journal of Clinical Investigation.* mars 1970;49(3):508-16.
65. Hatoff DE, Hardison WG. Bile acid-dependent secretion of alkaline phosphatase in rat bile. *Hepatology (Baltimore, Md).* août 1982;2(4):433-9.
66. Ogawa H, Mink J, Hardison WG, Miyai K. Alkaline phosphatase activity in hepatic tissue and serum correlates with amount and type of bile acid load. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology.* janv 1990;62(1):87-95.
67. Khan KN, Tsutsumi T, Nakata K, Nakao K, Kato Y, Nagataki S. Regulation of alkaline phosphatase gene expression in human hepatoma cells by bile acids. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1998;13(6):643-50.
68. Araki N, Takashima Y, Makita T. Redistribution and fate of colchicine-induced alkaline phosphatase in rat hepatocytes: possible formation of autophagosomes whose membrane is derived from excess plasma membrane. *Histochem Cell Biol.* oct 1995;104(4):257-65.
69. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *The New England Journal of Medicine.* 27 avr 2000;342(17):1266-71.
70. QM Xie Y Zhang. Rat intestinal alkaline phosphatase II messenger RNA is present in duodenal crypt and villus cells. *Gastroenterology.* 1 févr 1997;112(2):376-86.
71. Lallès J-P. Phosphatase alcaline intestinale : une enzyme très protectrice par ses propriétés anti-inflammatoires puissantes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* avr 2014;49(2):81-7.
72. Narisawa S, Huang L, Iwasaki A, Hasegawa H, Alpers DH, Millán JL. Accelerated Fat Absorption in Intestinal Alkaline Phosphatase Knockout Mice. *Molecular and Cellular Biology.* 1 nov 2003;23(21):7525-30.
73. Linscheer, W. G., Malagelada, J. R. & Fishman, W. H. Diminished Oleic Acid Absorption in Man by L -Phenylalanine Inhibition of an Intestinal Phosphohydrolase | *Nature New Biology* [Internet]. 1971 [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-nature-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/newbio231116a0>

74. Glickman RM, Alpers DH, Drummey GD, Isselbacher KJ. Increased lymph alkaline phosphatase after fat feeding: Effects of medium chain triglycerides and inhibition of protein synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 24 févr 1970;201(2):226-35.
75. Norman AW, Mircheff AK, Adams TH, Spielvogel A. Studies on the mechanism of action of calciferol III. Vitamin D-mediated increase of intestinal brush border alkaline phosphatase activity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 14 août 1970;215(2):348-59.
76. Mizumori M, Ham M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD, Akiba Y. Intestinal alkaline phosphatase regulates protective surface microclimate pH in rat duodenum. *J Physiol*. 15 juill 2009;587(Pt 14):3651-63.
77. Lallès J-P. Phosphatase alcaline intestinale : une veille enzyme avec de nouvelles fonctions dans l'homéostasie intestinale et l'absorption des lipides. //www.em-premium.com/data/revues/00079960/v45i6/S0007996010000684/ [Internet]. 7 déc 2010 [cité 22 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/275662/resultatrecherche/4>
78. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition. *Int J Med Microbiol*. sept 2007;297(5):353-63.
79. Poelstra K, Bakker WW, Klok PA, Kamps JA, Hardonk MJ, Meijer DK. Dephosphorylation of endotoxin by alkaline phosphatase in vivo. *Am J Pathol*. oct 1997;151(4):1163-9.
80. Goldberg RF, Austen WG, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 mars 2008;105(9):3551-6.
81. Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 13 déc 2007;2(6):371-82.
82. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Zahradnik-Bilska J, Brzozowski B, Magierowski M, et al. The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Inflammatory Disorders of Gastrointestinal Tract [Internet]. Vol. 2017, *Mediators of Inflammation*. Hindawi; 2017 [cité 20 janv 2021]. p. e9074601. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/9074601/>
83. Chen KT, Malo MS, Beasley-Topliffe LK, Poelstra K, Millan JL, Mostafa G, et al. A Role for Intestinal Alkaline Phosphatase in the Maintenance of Local Gut Immunity. *Dig Dis Sci*. 1 avr 2011;56(4):1020-7.
84. Lallès J-P. Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition. *Nutr Rev*. 01 2019;77(10):710-24.
85. Fawley J, Gourlay D. INTESTINAL ALKALINE PHOSPHATASE: A SUMMARY OF ITS ROLE IN CLINICAL DISEASE. *J Surg Res*. 1 mai 2016;202(1):225-34.
86. Peters E, Heuberger JAAC, Tiessen R, van Elsas A, Masereeuw R, Arend J, et al. Pharmacokinetic Modeling and Dose Selection in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Human Recombinant Alkaline Phosphatase in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(10):1227-37.

87. Peters E, Stevens J, Arend J, Guan Z, Raaben W, Laverman P, et al. Biodistribution and translational pharmacokinetic modeling of a human recombinant alkaline phosphatase. *International Journal of Pharmaceutics*. 10 nov 2015;495(1):122-31.
88. Tuin A, Poelstra K, Jager-Krikken A de, Bok L, Raaben W, Velders MP, et al. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut*. 1 mars 2009;58(3):379-87.
89. Alam SN, Yammine H, Moaven O, Ahmed R, Moss AK, Biswas B, et al. Intestinal Alkaline Phosphatase Prevents Antibiotic-Induced Susceptibility to Enteric Pathogens. *Ann Surg*. avr 2014;259(4):715-22.
90. Lukas M, Drastich P, Konecny M, Gionchetti P, Urban O, Cantoni F, et al. Exogenous alkaline phosphatase for the treatment of patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2010;16(7):1180-6.
91. Fishman WH. Immunology and Biochemistry of Regan Isoenzyme of Alkaline Phosphatase in Human Cancer [Internet]. NCBI. 1968 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/search/all/>
92. Fishman WH. IMMUNOLOGIC AND BIOCHEMICAL APPROACHES TO ALKALINE PHOSPHATASE ISOENZYME ANALYSIS: THE REGAN ISOENZYME. 1969;15.
93. Nakayama T, Yoshida M, Kitamura M. L-leucine sensitive, heat-stable alkaline-phosphatase isoenzyme detected in a patient with pleuritis carcinomatosa. *Clin Chim Acta*. nov 1970;30(2):546-8.
94. Inglis NR, Kirley S, Stolbach LL, Fishman WH. Phenotypes of the Regan isoenzyme and identity between the placental D-variant and the Nagao isoenzyme. *Cancer Res*. juill 1973;33(7):1657-61.
95. Benham FJ, Povey MS, Harris H. Placental-like alkaline phosphatase in malignant and benign ovarian tumors. *Clin Chim Acta*. juin 1978;86(2):201-15.
96. Hirschmugl B, Crozier S, Matthews N, Kitzinger E, Klymiuk I, Inskip HM, et al. Relation of placental alkaline phosphatase expression in human term placenta to maternal and offspring fat mass. *Int J Obes (Lond)*. juin 2018;42(6):1202-10.
97. Dempsey EW, Wislocki GB. Histochemical reactions associated with basophilia and acidophilia in the placenta and pituitary gland. *Am J Anat*. mai 1945;76(3):277-301.
98. McKay DG, Hertig AT, Adams EC, Richardson MV. Histochemical observations on the human placenta. *Obstetrics & Gynecology*. 1958;12(1):1-36.
99. Wislocki GB, Dempsey EW. HISTOCHEMICAL AGE-CHANGES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL PLACENTAL VILLI (HYDATIDIFORM MOLE, ECLAMPSIA). *Endocrinology*. févr 1946;38(2):90-109.
100. AHMED Z. PLACENTAL PHOSPHATASES. 1959;13.
101. Wachstein M, Meagher JG, Ortiz J. Enzymatic histochemistry of the term human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. sept 1963;87(1):13-26.
102. Curzen P. VARIATIONS IN THE ENZYME HISTOCHEMISTRY OF THE PLACENTA. *BJOG:An international journal of O&G*. juin 1964;71(3):388-99.

103. Lister UM. THE LOCALIZATION OF PLACENTAL ENZYMES WITH THE ELECTRON MICROSCOPE. *BJOG:An international journal of O&G.* févr 1967;74(1):34-9.
104. Jensen H, Lyngbye J, Davidsen S. Histochemical Investigation of the Thermostable Alkaline Phosphatase in the Normal Full-Term Placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 1968;47(4):436-42.
105. Hulstaert CE, Torringa JL, Koudstaal J, Hardonk MJ, Molenaar I. The Characteristic Distribution of Alkaline Phosphatase in the Full-Term Human Placenta. *Gynecol Obstet Invest.* 1973;4(1):24-30.
106. Wada A, Wang AP, Isomoto H, Satomi Y, Takao T, Takahashi A, et al. Placental and intestinal alkaline phosphatases are receptors for *Aeromonas sobria* hemolysin. *International journal of medical microbiology: IJMM.* 2005;294(7):427-35.
107. Behrens CM, Enns CA, Sussman HH. Characterization of human foetal intestinal alkaline phosphatase. Comparison with the isoenzymes from the adult intestine and human tumour cell lines. *Biochem J.* 1 juin 1983;211(3):553-8.
108. Goldstein DJ, Rogers C, Harris H. A search for trace expression of placental-like alkaline phosphatase in non-malignant human tissues: demonstration of its occurrence in lung, cervix, testis and thymus. *Clinica Chimica Acta.* 13 oct 1982;125(1):63-75.
109. Okamoto T, Seo H, Mano H, Furuhashi M, Goto S, Tomoda Y, et al. Expression of human placenta alkaline phosphatase in placenta during pregnancy. *Placenta.* juill 1990;11(4):319-27.
110. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and Laboratory Studies: A Reference Table for Clinicians. *Obstetrics & Gynecology.* déc 2009;114(6):1326-31.
111. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT, Morris P. Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* janv 1995;48(1):25-9.
112. Makiya R, Thornell LE, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase, a GPI-anchored protein, is clustered in clathrin-coated vesicles. *Biochem Biophys Res Commun.* 16 mars 1992;183(2):803-8.
113. Makiya R, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase has a binding site for the human immunoglobulin-G Fc portion. *European Journal of Biochemistry.* 1992;205(1):341-5.
114. Makiya R, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase as the placental IgG receptor. *Clin Chem.* déc 1992;38(12):2543-5.
115. Makiya. Placental alkaline phosphatase is related to human IgG internalization in HEP2 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 31 janv 1992;182(2):624-30.
116. She QB, Mukherjee JJ, Chung T, Kiss Z. Placental alkaline phosphatase, insulin, and adenine nucleotides or adenosine synergistically promote long-term survival of serum-starved mouse embryo and human fetus fibroblasts. *Cell Signal.* oct 2000;12(9-10):659-65.
117. She QB, Mukherjee JJ, Huang JS, Crilly KS, Kiss Z. Growth factor-like effects of placental alkaline phosphatase in human fetus and mouse embryo fibroblasts. *FEBS Lett.* 10 mars 2000;469(2-3):163-7.

118. Shi X-B, Xue L, Tepper CG, Gandour-Edwards R, Ghosh P, Kung H-J, et al. The oncogenic potential of a prostate cancer-derived androgen receptor mutant. *Prostate*. 1 mai 2007;67(6):591-602.
119. Solomon AL, Siddals KW, Baker PN, Gibson JM, Aplin JD, Westwood M. Placental alkaline phosphatase de-phosphorylates insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1. *Placenta*. juill 2014;35(7):520-2.
120. Curzen P, Morris I. SERUM HEAT-STABLE ALKALINE PHOSPHATASE IN THE HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY. *BJOG:An international journal of O&G*. août 1966;73(4):640-6.
121. Hunter RJ. SERUM HEAT STABLE ALKALINE PHOSPHATASE: AN INDEX OF PLACENTAL FUNCTION*. *BJOG:An international journal of O&G*. déc 1969;76(12):1057-69.
122. Spellacy WN, Usategui-Gomez M, Fernandez-deCastro A. Plasma human placental lactogen, oxytocinase, and placental phosphatase in normal and toxemic pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. janv 1977;127(1):10-6.
123. Adeniyi FA, Olatunbosun DA. Origins and significance of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. sept 1984;91(9):857-62.
124. HOLMGREN P \AAKE, STIGBRAND T, DAMBER M-G, VON SCHOULTZ B. Serum Levels of Placental Alkaline Phosphatase in High-Risk Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 1979;54(5):631-4.
125. Ronin-Walknowska E, Holmgren PÅ, von Schoultz B, Stigbrand T. Placental Alkaline Phosphatase Compared with Human Placental Lactogen and Oestriol in High-Risk Pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 1984;18(4):206-11.
126. Rao SL, Taymoori A, Wong DTW, Maron JL. Altered level of salivary placental growth factor is associated with preeclampsia. *Placenta*. 15 janv 2020;90:118-20.
127. Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M, Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens*. janv 2016;6(1):47-52.
128. Best RG, Meyer RE, Shipley CF. Maternal Serum Placental Alkaline Phosphatase as a Marker for Low Birth Weight: Results of a Pilot Study. *Southern Medical Journal*. juin 1991;84(6):740-2.
129. Brock DJ, Barron L. Measurement of placental alkaline phosphatase in maternal plasma as an indicator of subsequent low birthweight outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. janv 1988;95(1):79-83.
130. McErlean S, King C. Does an abnormally elevated maternal alkaline phosphatase pose problems for the fetus? *BMJ Case Reports CP*. 1 avr 2019;12(4):e229109.
131. Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 1995;173(1):181-6.
132. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ, Iams JD, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: The value of serum alkaline phosphatase, α -fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. mai 2002;186(5):990-6.

133. Orsaria M, Londero AP, Marzinotto S, Di Loreto C, Marchesoni D, Mariuzzi L. Placental type alkaline phosphatase tissue expression in ovarian serous carcinoma. *Cancer Biomark.* 2016;17(4):479-86.
134. Ravenni N, Weber M, Neri D. A human monoclonal antibody specific to placental alkaline phosphatase, a marker of ovarian cancer. *MAbs.* févr 2014;6(1):86-94.

<p>AUTEUR : Nom : HATTABI LAIB</p> <p>Prénom : HEFSA</p> <p>Date de soutenance : 05/10/2021</p> <p>Titre de la thèse : Phosphatases alcalines : Connaissances actuelles et implication en obstétrique</p> <p>Thèse - Médecine - Lille - 2021</p> <p>Cadre de classement : Gynécologie obstétrique</p> <p>DES + spécialité : Gynécologie obstétrique</p> <p>Mots-clés : « Phosphatase alcaline », « Placenta », « grossesse », « intervillite histiocytaire »</p>
<p>Résumé :</p> <p>Position du problème : Les phosphatases alcalines (PAL) sériques s'élèvent généralement en cas de maladie hépatique et osseuse. Elles pourraient également être très augmentées en cas d'intervillite histiocytaire chronique, maladie rare et grave du placenta ; leur rôle y est totalement inconnu.</p> <p>Objectif : Afin d'éclairer nos connaissances concernant le placenta, faire la revue des connaissances concernant cette enzyme dont les fonctions sont encore mal connues.</p> <p>Matériel et Méthodes : Analyse de la littérature scientifique</p> <p>Résultats : Dans l'espèce humaine, les PAL sont des enzymes de type glycoprotéique majoritairement retrouvées au sein des os, du foie, de l'intestin et du placenta. Bien que deux chromosomes soient concernés par leur synthèse, elles paraissent dériver d'un seul gène ancestral commun et présentent des isoformes différentes selon les tissus. Elles sont concentrées dans les membranes des cellules et des organites intracellulaires, auxquelles elles sont fixées par un groupement glycosyl-phosphatidylinositol présent à leur extrémité N-terminale. Leur localisation fait supposer un rôle dans le transport transmembranaire. Les principales causes d'élévation sont hépatiques et osseuses. Leur élévation sérique peut être le témoin d'une hyperactivité tissulaire (os, intestin) ou de dommages cellulaires (foie, rein).</p> <p>Discussion : Comme dans les autres tissus de l'organisme, les PAL placentaires sont des enzymes membranaires, concentrées à la surface des villosités, dans le syncytiotrophoblaste. Leur rôle y est mal connu. Leur élévation excessive en cas d'intervillite histiocytaire chronique pourrait provenir d'un dommage du syncytiotrophoblaste ou bien d'une surexpression localisée de l'enzyme.</p>
<p>Composition du Jury :</p> <p>Président : Madame le professeur HOUFFLIN DEBARGE Véronique</p> <p>Assesseurs : Monsieur le Professeur GARABEDIAN Charles Madame le Docteur VIEILLARD Marie Hélène Monsieur le Docteur MABOUDOU Patrice</p> <p>Directeur de thèse : Monsieur le Professeur SUBTIL Damien</p>

