



CAS CLINIQUES

Cas n°4 : Biologie d'une patiente de 33 ans

Bilirubine totale 0,3 mg/dL (0.3-1.2)

Bilirubine directe < 0,1 mg/dL (<0.3)

Bilirubine indirecte < 0,3 mg/dL (0-1.1)

Gamma GT 39 U/L (<38)

GOT (AST) 19 U/L (<34)

GPT (ALT) 24 U/L (10-49)

Phosphatases alcalines 34 U/L (46-116)

Le biologiste est interpellé par un taux de phosphatases alcalines bas (y compris dans les antécédents)

Foie-coeur-enzymes								
Bilirubine totale	0,3		0,4		0,4		0,3 - 1,2	mg/dL
Bilirubine directe	< 0,1		0,1		< 0,1		< 0,3	mg/dL
Bilirubine indirecte	< 0,3		0,3		< 0,4		0,0 - 1,1	mg/dL
Gamma GT	▲ 39	▲ 120	30		24		< 38	U/L
GOT (AST)	19	18	15		22		< 34	U/L
GPT (ALT)	24	32	22		19		10 - 49	U/L
Phosphatases alcalines	▼ 34		▼ 28		26		46 - 116	U/L

Le dosage des PAL dans le sérum est très souvent pratiqué en routine et le résultat intègre, de manière indifférenciée, les quatre isotopes. Le taux normal chez l'adulte varie entre **46 et 116 U/L**. De manière physiologique, les niveaux sont plus élevés chez les enfants et les femmes enceintes. Une élévation est corrélée à la présence de maladies osseuses, hépatiques ou autres. Une diminution des PAL est moins fréquente, mais doit tout autant faire l'objet d'attention et d'investigations.

Étiologies d'une diminution du taux de phosphatases alcalines

1. Focus sur une maladie génétique : L'HYPOPHOSPHATASIE

Il s'agit d'une maladie génétique, autosomique, récessive ou dominante, due à des mutations avec perte de fonction du gène *ALPL*, codant pour la TNSALP entraînant donc un défaut d'activité enzymatique de la phosphatase alcaline. Il existe plusieurs formes cliniques de la maladie allant d'une forme néonatale sévère souvent létale à une forme touchant uniquement la dentition.

La prévalence des formes moins sévères serait de **1/5000** en Europe.

Pénétrance variable (plus de 300 mutations de TNSALP)

Forme périnatale (la plus sévère)

- presque toujours létale dans les 9 premiers mois de vie.

Forme infantile (évolution intermittente avec rémission et récurrence plus tard dans la vie).

- retard de croissance avec déformations osseuses crâniennes et des os longs, retard de l'acquisition de la marche, démarche dandinante et douleurs osseuses.
- fractures diaphysaires et métaphysaires fréquentes.
- perte prématurée de dents temporaires, souvent avant l'âge de 3 ans.

Forme adulte très hétérogène (peut être confondue avec une ostéoporose banale)

- douleurs musculo-squelettiques souvent en rapport avec des fractures de stress des membres inférieurs.
- perte précoce de la dentition primaire (perte de la dentition permanente également fréquente).
- chondrocalcinose ou arthrose

Forme exclusivement dentaire (la plus fréquente et la plus bénigne)

- atteinte dentaire exclusive, sans atteinte squelettique globale

Principaux signes et symptômes devant faire évoquer une hypophosphatasie



Le diagnostic repose sur les éléments suivants

- Polyalgie prédominante au niveau des membres inférieurs ou faiblesse musculaire.
- Ostéopathie fragilisante: fractures métatarsiennes récurrentes ou cicatrisant mal.
- Fractures atypiques spontanées ou fractures sous biphosphonates
- Chondrocalcinose précoce ou sévère
- Déchaussement précoce des dents définitives

- **Histoire clinique**
- **Biologie**
 - Valeurs basses persistantes de PAL (<40 U/L)
 - Valeurs hautes de Calcium, Phosphore
 - Valeurs hautes des substrats de la PAL
 - ↑ vitamine B6
 - ↑ phosphoéthanolamine (PEA) urinaire

2. Autres étiologie des PAL basses

De nombreuses autres pathologies ont été décrites comme étant associées à une diminution des PAL (tableau 1). Devant une découverte fortuite de PAL basses, il est important d'exclure ces situations. Il est à noter que toute situation de stress aigu important peut entraîner une baisse transitoire des PAL : chirurgie cardio-thoracique, défaillance multiviscérale, syndrome inflammatoire majeur, etc.

Tableau 1. Principales étiologies des PAL basses en dehors de l'hypophosphatasémie

Causes constitutionnelles	Causes iatrogènes	Causes acquises
<ul style="list-style-type: none">▪ Ostéogénèse imparfaite type II▪ Dysplasie cleidocrânienne▪ Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none">▪ Corticothérapie▪ Biphosphonates, dénosumab▪ Intoxication à la vit D▪ Oestrogènes	<ul style="list-style-type: none">▪ Carences en Zn, Mg, Vit C▪ Malnutrition▪ Néoplasies▪ Maladie coeliaque▪ Anémie profonde, transfusions massives▪ Cushing▪ Hypothyroïdie▪ Hypoparathyroïdie▪ Ostéodystrophie rénale

A RETENIR : PAL basses et hypophosphatasémie

- Les valeurs de référence de la phosphatase alcaline doivent être ajustées en fonction de l'âge.
- Une diminution des PAL passe très souvent inaperçue. Or cette anomalie biologique peut être un élément déterminant pour le diagnostic, surtout lors de l'exploration d'une polyalgie, de fractures de stress, de troubles de la croissance ou de chute prématurée des dents.
- Une diminution transitoire des PAL peut se produire dans de nombreuses situations (tableau1). Il est recommandé de rechercher ces situations, d'exclure une cause secondaire et de confirmer plusieurs fois la baisse du taux de PAL avant de suspecter une hypophosphatasie et d'entreprendre une enquête étiologique génétique.
- Toute histoire clinique de perte précoce de la dentition permanente avec ou sans ostéomalacie, de fractures de stress récurrentes en l'absence d'exercice physique intense et /ou de fractures atypiques chez un patient traité par biphosphonates/dénosumab doit faire suspecter une hypophosphatasémie.
- La prise en charge des patients adultes atteints d'hypophosphatasie doit inclure l'évaluation des complications osseuses et articulaires. Les médicaments anti-ostéoporotiques (biphosphonates, dénosumab) ainsi que les doses de charges de vit D et les suppléments calciques doivent être évités car ils peuvent aggraver l'ostéomalacie sous-jacente et péjorer l'évolution clinique.
- Le développement d'un substitut enzymatique (asfotase alfa) offre des perspectives thérapeutiques dans les cas pédiatriques sévères.